

AORTTALÄPPÄLEIKKAUSTEN VAIKUTUS KOGNITIOON

Tuomas Nykyri
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Syyskuu 2015

Tampereen Yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Käyttäytymisneurologian tutkimusyksikkö

NYKYRI TUOMAS: AORTTALÄPPÄLEIKKAUSTEN VAIKUTUS KOGNITIOON

Kirjallinen työ 45s.

Ohjaaja: Dosentti Kaisa Hartikainen, LT Kati Järvelä

Syyskuu 2015

Avainsanat: kognitio, POCD, sydänleikkaukset, hiljaiset aivovauriot, toiminnanohjaus

Tiivistelmä

TAUSTA - Keskushermostovauriot (Postoperative cognitive decline, POCD) ovat merkittävä moderneihin sydänleikkauksiin liittyvä haitta. Sydänleikkauksiin liittyvät aivokomplikaatiot ovat jatkuvasti vähentyneet, mutta niiden ehkäisy on edelleen tärkeää leikkauksien haastavuuden ja leikkauspotilaiden iän lisääntyessä. Komplikaatiot johtuvat muun muassa aivojen verenkierron ja aineenvaihdunnan heikkenemisestä, leikkauksenaikaisista mikro- ja makroembolioista ja systeemisestä tai paikallisesta tulehdusreaktiosta leikkauksen aikana. Yhtä selittävää tekijää POCD:lle ei tutkimuksissa ole löytynyt, todennäköisesti se syntyy yhdistelmänä edellämainituista ja useasta muusta potilaasta, leikkauksesta, ja lääkityksestä johtuvasta tekijästä. Neuropsykologiset testit eivät ole riittävän herkkiä toiminnanohjaustoimintojen häiriöiden ja hiljaisten aivovaurioiden havaitsemisessa, joten herkimpien testien etsiminen lievien toiminnanhäiriöiden havaitsemiseksi on tarpeen.

MENETELMÄT – Syventävien opintojen kirjallisessa työssä käydään läpi tuoretta kirjallisuutta aiheeseen liittyen, ja käsitellään Tampereen yliopistollisessa sairaalassa käynnissä olevaa tutkimusta elektiiivisten aorttaläppäleikkauspotilaiden otsalohkojen toiminnasta ennen, heti, ja 3kk leikkauksen jälkeen. Kyseiseen tutkimukseen rekrytoidaan 40 elektiiiviseen aorttaläppäleikkaukseen TAYS Sydänkeskukseen tulevaa potilasta. Tässä kirjallisessa työssä on käsitelty kaikki kolme eri tutkimusvaihetta tähän mennessä käyneet seitsemän potilasta, BRIEF-a oirekyselyn tulosten osalta. Toiminnanohjaustoimintojen tehokkuutta testattiin tutkimuksessa dosentti Hartikaisen kehittämällä otsalohkotoimintoja monipuolisesti kuormittavalla reaktioaikatestillä (Executive-RT-test), ja BRIEF-a (Behavior Rating Inventory of Executive Function, Adult Version)

oirekyselykaavakkeella. Lisäksi potilaat testattiin BDI:llä (Beck's Depression inventory, Beckin masennusasteikon lyhyt versio) ja MMSE:llä (Mini Mental State Examination).

TULOKSET - Tässä katsauksessa raportoidaan ensimmäisen 7 potilaan BRIEF-a oirekyselyn tulokset. BRIEF-a kyselyistä saatuja arvoja verrattiin jokaisen yksittäisen toiminnanohjauksen alalajin, sekä metakognitio-, käyttäytymisensäätelyindeksin ja kokonaispistemäärän osalta. Potilaan preoperatiivisia arvoja verrattiin postoperatiivisiin ja lähiomaisen antamia preoperatiivisia arvoja postoperatiivisiin. Lisäksi potilaan preoperatiivisia arvoja verrattiin lähiomaisen preoperatiivisiin arvoihin, postoperatiivisia samoin. Analyysiin käytettiin Excelin t-Test: Paired Two Sample for Means' -testiä. Yhdellä potilaalla BRIEF-A kokonaispistemäärä oli postoperatiivisesti poikkeava (Global Executive Composite, GEC=121, T-arvo=65), muilla pistemäärä oli normaalirajoissa. Potilaiden raakapisteiden keskiarvot olivat kaikki normaalirajoissa. Tilastollisessa analyysissä ei löydetty tilastollisesti merkitseviä tuloksia. Tällä pienellä potilasmäärällä ei todettu sydänoperaation jälkeen merkittäviä muutoksia mielialassa, kognitiossa eikä arjen toiminnanohjaustoiminnoissa kyselykaavakkeilla arvioituna.

POHDINTA – Kirjallisuuskatsauksessa ei löydetty yhtä selkeää aiheuttajaa POCD:lle, kognitiivisen toiminnan häiriöt ovat todennäköisesti yhdistelmä potilaaseen ja leikkaukseen liittyviä riskejä, joita pystytään parhaiten hallitsemaan suunnittelemalla leikkaukset mahdollisimman yksilöllisesti vallitsevien riskien valossa. Jotta POCD:ia pystytään jatkossa tutkimaan entistä paremmin, myös aivokomplikaatioiden havaitsemiseksi tehtyjä testejä on kehitettävä. Tampereen yliopistollisessa sairaalassa käynnissä oleva aorttaläppätutkimus valmistuessaan antaa tietoa dosentti Hartikaisen Executive-RT-reaktioaikatestin soveltuvuudesta POCD:n tutkimuksessa ja aorttaläppäleikkausten vaikutuksista kognitiiviseen toimintaan.

Sisällysluettelo

Tausta	1
Sydänterveyden vaikutus kognitioon.....	2
Kognitio ja sen alalajit.....	2
Sydänsairauksien vaikutus terveyteen	8
Post-operative cognitive dysfunction (POCD)	10
Kognitiivisen toiminnan häiriöiden diagnostiikka.....	10
Komplikaatioiden tyypit ja mekanismit	13
Altistavat tekijät.....	17
Tampereen yliopistollisessa sairaalassa meneillään oleva aorttaläppätutkimus	21
Johdanto.....	21
Tavoite.....	21
Menetelmät	22
BRIEF.....	22
Tulokset	24
Pohdinta.....	29
Tulevaisuudennäkymät	30
Liitteet	31

Tausta

Sydänkeuhkokoneen kehittäminen 1950-luvulla mahdollisti nykyisen sydänkirurgian.

Ensimmäinen avosydänleikkaus sydän-keukokonetta käyttäen tehtiin Yhdysvalloissa vuonna 1953 (4). Mikrobilääkitys, leikkaustekniikat ja anestesiologia kehittyivät, mutta neurologiset komplikaatiot eivät ole hävinneet kokonaan. Nykypäivänä lievät aivokomplikaatiot ovat edelleen merkittävä sydänleikkauksiin liittyvä ongelma. Leikkauksesta ja potilasaineistosta riippuen komplikaatioiden yleisyys vaihtelee, mutta keskimäärin jopa puolella sydänleikkauspotilaista esiintyy leikkauksenjälkeisiä kognitiivisen toiminnan häiriöitä (Postoperative cognitive dysfunction/decline, POCD) (1). Väestön ikääntyessä ja lääketieteen kehittyessä yhä iäkkäämpiä potilaita ja vaikeampia sairauksia hoidetaan, mikä asettaa omat haasteensa leikkaustoiminnan jokaiselle osalle. (2,3)

Kognitiivisen toiminnan häiriöt eivät rajoitu ainoastaan sydänleikkauksiin. Jopa paikallispuudutuksessa tehdyissä ortopedisissä leikkauksissa niitä esiintyy merkittävästi (2). Kaikkein suurin POCD-riski on sydänläppäleikkauksissa (3). Yleisimmin ajatellaan, että aivovauriot aiheutuvat mikro- ja makroembolioista leikkausalueelta tai sydän-keuhkokoneesta, systeemisestä tai paikallisesta tulehdusreaktiosta, tai aivojen hypoperfuusiosta leikkauksen aikana. Yhtä selittävää tekijää leikkauksen jälkeiselle kognitiivisen toiminnan häiriölle ei ole tutkimuksissa löytynyt, ja tutkijat pitävätkin nykyään todennäköisimpänä sen syntymistä näistä ja useasta muusta potilaasta, leikkauksesta ja lääkityksestä johtuvasta tekijästä. Tässä katsauksessa on käyty läpi valikoima tuoretta tutkimusaineistoa asiasta ja esitellään lisäksi Tampereen yliopistollisessa sairaalassa käynnissä oleva tutkimus aorttaläppäleikkauksien aiheuttamista kognitiivisen toiminnanhäiriöistä. Kyseisessä tutkimuksessa käytetään dosentti Kaisa Hartikaisen kehittämää otsalohkojen toimintaa testaavaa Executive-RT-testiä, jota on jo menestyksekkäästi käytetty lievän traumaattisen aivovamman saaneilla potilailla (5).

Postoperatiivinen kognitiivinen dysfunktio pidentää leikkauksesta kuntoutumista, pidentää sairaalahoidon tarvetta, heikentää itsenäistä selviytymistä ja vaikuttaa potilaan työkykyyn. Mitä nuorempia potilaat ovat, sitä suurempi merkitys tällä on yhteiskunnalle, koska toimintakyvyn lasku aiheuttaa suuria kustannuksia yhteiskunnalle. (6,7)

On myös havaittu, että kognitiivinen suoriutuminen voi parantua sydäntoimenpiteen jälkeen. Pitääkin muistaa, että läppäviat ja muut sydänsairaudet itsessään aiheuttavat kognitiivista laskua ja

toimintakyvyn alenemista, ja leikkaus voi tuoda tähän merkittävää apua (8). Suurin osa leikkauksen aiheuttamasta kognitiivisesta alenemasta on palautuvaa, ja kognitiivinen toiminta kohenee leikkausta edeltävälle tasolle yleensä viimeistään joidenkin kuukausien sisällä (2,9,10).

Sydänterveyden vaikutus kognitioon

Kognitio ja sen alalajit

Kognitio tarkoittaa mielen ja aivojen kykyä ja toimintoja, jotka liittyvät ajatteluun, tunteisiin ja tiedonkäsittelyyn (13). Näihin sisältyvät muun muassa oppiminen, havaitseminen, muisti, tarkkaavaisuus, informaation prosessointi ja käyttäytymisen säätely. Toiminnanohjaus on sateenvarjotermi, joka tarkoittaa kognitiivisten toimintojen hallintaan liittyvää järjestelmää (12). Siihen kuuluvat impulssien hallinta, tunteiden hallinta, mielen joustavuus, työmuisti, oman toiminnan tarkkailu, aloitteellisuus, suunnitelmallisuus ja tärkeysjärjestyksien hahmottaminen ja materiaalien organisointi. Metakognitioon kuuluu yksilön tietoisuus omista kognition toiminnoista ja keinoista. (11)

Muisti

Lyhytkestoinen muisti

Lyhytkestoinen muisti ja työmuisti liittyvät osin käsitteinä toisiinsa, mutta työmuisti tarkoittaa tiettyä kokonaisuutta rakenteita ja prosesseja, jotka vastaavat tiedon käsittelystä ja sen lyhytaikaisesta mielessäpitämisestä (11). Työmuistin osilla on hierarkkiset suhteet ja tietyt toiminnoista vastaavat aivorakenteet. Lyhytkestoinen muisti on enemmänkin yleiskäsite, joka kuvaa kykyä tiedon lyhytaikaiseen mielessäpitämiseen (11). Näin osaa työmuistin toiminnoista voidaan katsoa lukeutuvan lyhytkestoiseen muistiin, mutta käsitteinä niitä ei tulisi sekoittaa. Tieto säilyy lyhytkestoisessa muistissa 10-20 sekuntia, ja katoaa sitten muistista, mikäli sitä ei prosessoida pitkäkestoisempaan muistiin, tai toisteta aktiivisesti. Sensorinen muisti kestää muutamia sekunteja. Työmuisti kesää jonkin verran pidempään. Lyhytkestoista muistia voi harjoitella, ja erilaisten mieleenpainamistekniikoiden vaikutuksesta muistin kestoa ja muistetun tiedon määrää voidaan kasvattaa. (13,15)

Pitkäkestoinen muisti

Pitkäkestoinen muisti on ajallisesti pisin mieleenpainamisen muoto, eikä tiedon säilymisajalle ole löydetty takarajaa. Pitkäkestoisen tiedon tallentaminen vaatii lyhytkestoisen ja työmuistin toimimista. Tiedon tallentuminen pitkäkestoiseen muistiin vaatii, että tietoa pystytään pitämään mielessä tiedon tallentumiselle vaadittava aika ja että se pystytään käsittelemään ja siirtämään lyhytkestoisesta muistista pitkäkestoisempaan muistiin. Pitkäkestoisessa muistissa on runsaasti

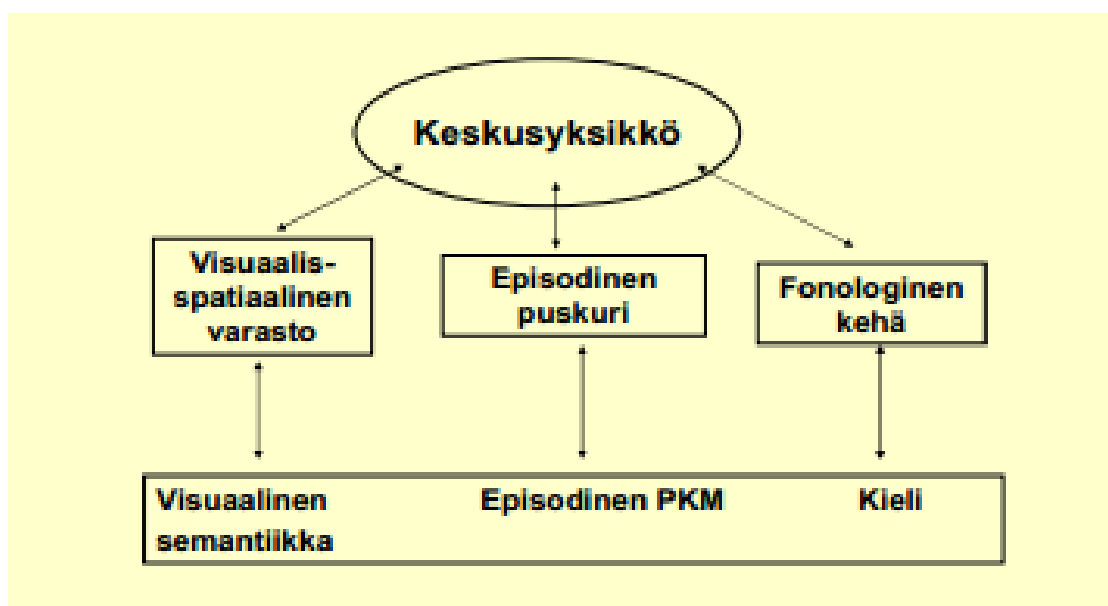
tietoa, joista vain osa on hetkellisesti tietoisuudessa. Jotta pitkäkestoisen muistin tietoja voidaan hyödyntää tietoisesti, tiedon palauttamisen työ-, ja lyhytkestoiseen muistiin, on toimittava. (11,13)

Työmuisti

Työmuisti tarkoittaa rakenteita ja toimintoja, jotka liittyvät tiedon lyhytkestoiseen mieleenpainamiseen ja käsittelyyn (19). Se on hypoteettinen käsite, ja osa siihen liittyvistä rakenteista ja toiminnoista kuuluvat lyhytkestoisen muistin alaisuuteen, mutta nämä käsitteet ovat erilliset. Työmuisti on välttämätön ajattelun ja mieleenpainamisen toimimiselle. Arkipäiväisesti ajateltuna työmuistiin sisältyvät ne asiat, jotka ovat sillä hetkellä mielessä. Toimintakyvyn kannalta tämä on erittäin tärkeä toiminto; arkipäivässä tarvitaan jatkuvasti lyhytkestoissa mielessäpitämistä ja tiedon prosessointia, jotta tavarat pysyvät tallessa, eikä esimerkiksi laitteiden unohtaminen päälle aiheuta vaaratilanteita. (11)

Baddeleyn (1986 ja 2000) luomassa mallissa työmuisti koostuu työmuistia hallitsevasta keskusyksiköstä, visuospatiaalisesta muistilehtiöstä, fonologisesta kehästä sekä episodisesta puskurista (kuva1) (17). Työmuistin voidaan myös ajatella liittyvän läheisesti tarkkaavaisuuteen, ja sitä on sanottu myös työmuistin (working memory) sijasta vapaasti käännettynä työtarkkaavaisuudeksi (alkuperäinen termi working attention). Cowanin mallissa työmuisti ei ole muista muistin lajeista erillinen osa, vaan kuuluu sekä pitkä- että lyhytkestoisen muistin käsitteen alle. Hänen mallissaan tarkkaavaisuus on keskeisessä osassa määritelmää; Työmuistia ovat hänen mukaansa pitkäkestoisen muistin aktiiviset osat ja se kohde, johon tarkkaavaisuus milläkin hetkellä keskittyy (16). (11,13)

Etupihtipoimu, otsalohko, päälakilohko ja tyvitumakkeet ovat oleellisia työmuistin toiminnalle. Mediaalisessa ohimolohkossa, jossa on vahvasti pitkäkestoiseen muistiin liittyvää toimintaa, on havaittu myös työmuistiin liittyvä hermoimpulsseja, mikä tukee ajatusta, että työmuisti on läheisesti yhteydessä myös pitkäkestoiseen muistiin (15). Muut muistiin liittyvät anatomiset alueet ovat mm. hippokampus, mamillaritumakkeet, mantelitumake, aivojuovio (striatum). Kortisolin tai adrenaliinin hetkellinen erityys parantaa muistijäljen muodostumista, kuten myös mantelitumakkeen aktivoituminen. Pitkäkestoinen korkea kortisoli taso esim kroonisen stressin yhteydessä heikentää muistia. (11)



Kuva 1. Baddeley'n v. 2000 päivitetty työmuistimalli Hiltusen (2007) mukaan (17).

Toiminnanohjaus

Toiminnanohjaustoiminnot ovat kognitiivisten toimintojen hallintaan keskittyneitä toimintoja. Ne ovat yksilön itsesäätelytoimintoja, jotka mahdollistavat suunnittelun, tärkeysjärjestyksen asettamisen, yhtäaikaisten toimintojen hallitsemisen, tavoitteiden asettamisen sekä saavuttamisen ja häiriöiden huomiotta jättämisen (11). Yksinkertaistettuna toiminnanohjaustoimintojen toimimiseen tarvitaan kolme asiaa: työmuistia, mielen joustavuutta ja itsesäätelyä. Jokainen näistä liittyy vahvasti toisiinsa, ja toiminnanohjaus kokonaisuudessa vaatii näiden osa-alueiden aukotonta yhteistoimintaa. Toiminnanohjaus on välttämätöntä kasvulle ja kehitykselle, myönteisen käyttäytymisen ja valintojen tekemiselle (18,19). Tässä valossa arvioituna toiminnanohjaustoiminnot ovat erityisen tärkeitä sairaalle potilaalle, jonka täytyy sairauden kanssa selvitäkseen sitoutua oikeanlaiseen hoitoon ja tehdä isoja elämänmuutoksia. Näin on myös sydänleikkauksesta toipuvilla potilailla.

Anatomisesti toiminnanohjaustoiminnot juontuvat useista osista aivoja. Isoaivokuoren etuotsalohko on sen toiminnalle oleellinen. Toiminnanohjaustoiminta on aivojen ja kognitiivisten toimintojen eri osia yhdistelevä kokonaisuus, ja siihen liittyy muitakin aivoalueita kuin etuotsalohkot. Esimerkiksi työmuistin toimintaan osallistuvat otsalohkon lisäksi muun muassa hippokampus, ohimolohkon sisäosat ja päälakilohko (11). Valkean aineen sisältämät hermoradat yhdistävät aivojen osia, ja toiminnanohjauksen kaltaiselle yhdistelevälle toiminnalle hermoyhteydet ovat elintärkeitä (18). Otsalohkon alueet ja hermoradat ovat niitä, joihin sydänleikkauksissa usein syntyy nk. hiljaisia aivovauriota (1).

Toiminnanohjaustoiminnoita tarvitaan usein tilanteissa, jossa automaattiset kognitiiviset toimintamallit eivät ole riittäviä (18). Päätöksentekoa ja suunnittelua, virheiden korjaamista tai toiminnan arviointia vaativat tilanteet ovat tällaisia, sekä tilanteet joihin ei ole valmista toimintakaavaa ja tilanteet joissa vaaditaan voimakkaasta vietistä tai toimintakaavasta poikkeamista. Kun tietystä opitusta toimintakaavasta on saatavilla lyhyen aikajänteen hyötyä, mutta toiminta ei ole pitkällä aikajänteellä yksilölle hyödyllistä, toiminnanohjaustoiminnot ovat tärkeitä toiminnasta pidättäytymiseksi (20). Toiminnanohjaustoiminnot kehittyvät aikuisen tasolle 5-6 –vuoden iässä, ja pysyvät terveellä aikuisella pitkälti samalla tasolla noin 80-vuoden ikään saakka. Korkeimmalla tasolla niiden toiminta on 20-30 –vuoden iässä(19).

Toiminnanohjauksen ongelmia on terveilläkin yksilöillä eri arkipäivän tilanteissa. Tiettyihin psykiatriin sairauksiin kuten autismikirjonhäiriöihin sekä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöön (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD), liittyy keskeisesti toiminnanohjauksen häiriöt, ja näiden ajatellaan kuuluvan samalle jatkumolle terveiden kanssa (19, 22). Arjessa ilmaantuvat toiminnanohjauksen ongelmat eroavat laboratoriossa todetuista (Executive dysfunctions during everyday events, EFEEs). Osalla potilaista on jokapäiväisissä monimutkaisissa ja tunnepohjaisissa tilanteissa toimintakyvyn lamauttavia ongelmia, mutta laboratoriossa tehdyissä työmuistia ja toimintojen vaihtamista testaavissa kokeissa ei löydy tätä selittävää poikkeamaa (18).

Anatomisesti tärkeimmät toiminnanohjaustoimintoihin liittyvät alueet

Orbitofrontaalinen aivokuori (orbitofrontal cortex, OFC, Brodmannin alueet 10, 11 ja 47) tekevät liittyvät käyttäytymisen tarkkailuun ja arviointiin ja impulssien hallintaan. OFC:n toiminta osallistuu eri vietteihin liittyvien toimintamallien vaimentamiseen ja sosiaalisesti hyväksyttävän käyttäytymisen onnistumiseen. (23,24)

Dorsolateraalinen etuotsalohko (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC, Brodmannin alueet 8, 9, 46, 44, 45 ja 47) vastaa työmuistin ja muiden kognition osa-alueiden välittömästä integraatiosta, ja osallistuu mm verbaalisen ja tilallisen tiedon käsittelyyn. DLPFC yhdistelee eri kognition alueiden toimintaa reaaliaikaisesti, mitä tarvitaan muun muassa järjestelytaitojen, kielen, suunnittelun ja muiden abstraktien kognitiivisten toimintojen sujuvuuteen. (18,23-26)

Etummainen pihtipoimu (anterior cingulate cortex, ACC, Brodmannin alueet 24, 32 ja 33) vastaa tarkkaavaisuudesta, jota tarvitaan tunnepitoisen ja muun kognitiivisen tiedon prosessointiin. Aiemmin sitä pidettiin vain tunteidensäätelyyn liittyvänä rakenteena, mutta sittemmin sen on havaittu liittyvän mm. päätöksentekoon, käyttäytymisensäätelyyn, autonomisen hermoston säätelyyn

sekä kivun aistimiseen. ACC:n toiminta liittyy myös tunne- ja viettipohjaisten toimintojen voimakkuuteen, esimerkiksi tunneilmaisun vahvuuteen. (18,23,24,27,28)

Otsalohkon ulkopuolisista alueista tyvitumakkeet, päälakilohkot ja sisemmät ohimolohkot osallistuvat läheisesti toiminnanohjauksen hallinnoimien kognitiivisten toimintojen, kuten muistin ja tunnereaktioiden hallintaan. Niistä on tiiviit yhteydet otsalohkon useille alueille. (24)

Toiminnanohjauksen alalajit

Toiminnanohjaus voidaan jakaa kahdeksaan eri osa-alueeseen. Jako on osittain keinotekoinen, osa-alueet ovat jossain määrin päällekkäisiä, eivätkä ole toisistaan riippumattomia. Tässä tutkimuksessa käytetty leikkauspotilaiden oirekyselylomake (Behavioral Rating Inventory of Executive Function, adult version, BRIEF-a) käyttää allaolevia osa-alueita kyselyvastausten jaottelussa. BRIEF-a:ssa käytössä olevat englanninkieliset osa-alueet ovat sulkumerkkien sisällä. (14)

Vasteenesto (Inhibition)
Kyky olla toimimatta/toimia voimakkaista haluista tai vieteistä huolimatta. Kun potilaalla on impulssien hallinnan ongelmia, hänen on vaikeaa olla tekemättä asioita joita hänen tekee mieli, vaikka vallitseva tilanne vaatisi niin.
Tunnehallinta (Emotional control)
Kyky hallita tunteita ja niistä seuraavia reaktioita, tai toimintaimpulsseja Mikäli potilaalla on tunnehallinassa ongelmia, hän ylireagoi helposti, saa suhteettoman voimakkaita tunnepurkauksia, tai esimerkiksi keskeyttää aloittamansa tehtävän mikäli syntyy toimintaa häiritseviä tunteita.
Joustavuus (Shift)
Kyky nähdä useita mahdollisuuksia toimintojen tekemiseen. Kyky ajatella abstraktisti ja nähdä ratkaisuja ongelmiin. Kyky vaihtaa suunnitelmia. Tämän osa-alueen ongelmista kärsivän potilaan on hankala nähdä vaihtoehtoisia toimintatapoja ongelmatilanteissa ja hän kärsii odottamattomista muutoksista.
Työmuisti (Working memory)
Kyky pitää tietoa mielessä toiminnon tekemisen ajan. Työmuisti on tarpeellista erityisesti monivaiheisten tehtävien suorittamiseksi. Ohjeiden ymmärtäminen ja muistaminen riippuu työmuistista. Tämän osa-alueen ongelmista kärsivä potilas muun muassa unohtaa saamia ohjeita, ei pysty keskittymään useaan samanaikaiseen tehtävään, ja unohtelee mitä on sanomassa.

Oman toiminnan monitorointi (Self-monitoring)
<p>Kyky olla perillä tehtävän vaiheesta ja omasta selviytymisestään siinä.</p> <p>Mikäli potilaalla on tässä ongelmia, hän ei muun muassa osaa arvioida miten on suoriutunut tietystä tehtävästä, ei ymmärrä jos hänelle suututaan jostakin tekemästään ja puhuu keskusteluissa väärään aikaan.</p>
Suunnittelu ja priorisointi (Planning and prioritizing)
<p>Kyky ymmärtää vaiheet tehtävän suorittamiseen ja asettaa niiden tärkeysjärjestys.</p> <p>Suunnitteluun ja priorisointiin liittyy kyky hahmottaa tehtävän päätavoite, nähdä tehtävän ydin.</p> <p>Mikäli potilaalla on tässä vaikeuksia, hän ei muun muassa osaa järjestää työtehtäviään, hän saattaa lähtä tekemään tehtävää ilman asianmukaista varustusta ja hänen on vaikeuksia saattaa tehtäviä itsenäisesti loppuun asti.</p>
Aloitteellisuus (Initiation)
<p>Kyky aloittaa tehtävä. Aloitteellisuus liittyy läheisesti edelliseen osa-alueeseen; jos toisessa on ongelmia, se näkyy usein myös toisessa alueessa.</p> <p>Mikäli potilas ei ole aloitteellinen, hänen on vaikeuksia aloittaa mieluisiakin tehtäviä, ja hän saattaa näyttäytyä laiskana tai haluttomana.</p>
Tehtävien monitorointi (Task monitoring)
<p>Kyky seurata tehtäviensä toteutumista, arvioida tehtävien laajuutta ja niiden vaatimia resursseja.</p> <p>Tehtävien tarkkailun heikentyessä potilas tekee huolimattomuusvirheitä, hän ei tarkasta onko tehtävä suoritettu oikein, ja hänellä on vaikeuksia saattaa tehtäviä loppuun.</p>
Järjestelmällisyys (Organization of materials)
<p>Kyky olla perillä informaatiosta ja esineistä.</p> <p>Potilas jolla on tällä osa-alueella ongelmia kadottaa tavaroitaan, ei löydä tavaroitaan vaikka ne olisivat oikeilla paikoillaan, eikä osaa järjestää tavaroitaan tai asioita käytännöllisesti.</p>

taulukko 2. Toiminnanohjauksen alalajit ja niiden vaikutus yksilön käyttäytymisessä. (12,14,19,20,22,24)

Ylläolevassa tekstissä esitetyt esimerkit ovat ainoastaan suuntaa-antavia, tosielämän tilanteet saattavat liittyä monenlaisiin ongelmiin, eikä mainittujen oireiden perusteella voi suoraan diagnosoida toiminnanohjauksen ongelmia (19).

Toiminnanohjaustoiminnot voidaan tunnelatauksensa perusteella jakaa myös 'kylmiin' ja 'kuumiin' toimintoihin. Jako ei ole tarkka, mutta kylmien toimintojen toteuttamiseen eivät osallistu aivojen tunnealueet, eivätkä tunteet määritelmällisesti merkittävästi häiritse kylmää toiminnanohjausta.

Kylmiksi toiminnoiksi luetaan työmuisti, suunnittelu ja ongelmanratkaisu. Kuumaksi toiminnanohjaukseksi voi sanoa kognitiivista hallintaa tilanteissa, joissa tunteet vaikuttavat päätöksentekoon. Tällaisiin tilanteisiin voisi ylläolevista listasta osallistua muun muassa tunnehallinta, impulssien hallinta ja priorisointi, mutta kyseisiä alalajeja ei voi lukea vain joko kylmään tai kuumaan toiminnanohjaukseen kuuluvaksi. Kylmä toiminnanohjaus paikantuu enemmän dorsolateraaliseen prefrontaaliaivokuoreen ja kuuma orbitaaliseen prefrontaaliaivokuoreen ja etummaiseen pihtipoimuun. Erot arki- ja laboratoriotilanteiden toiminnanohjauksen toiminnan välillä voivat johtua kuuman toiminnanohjauksen suuremmasta osallistumisesta arkitilanteiden hallintaan (18). Siten laboratoriotulokset vastaisivat paremmin todellista toimintakykyä, kun testeissä mitattaisiin myös tunnelatauksellista päätöksentekoa. (18,20)

Sydänsairauksien vaikutus terveyteen

Sydämen terveydellä on suora vaikutus ajatteluun ja aivoihin. Muun muassa sydämen vajaatoimintaan, kardiomyopatiaan, läppävikoihin ja sepelvaltimotautiin liittyy kognition alenemaa ilman sydänleikkaustakin. Sydänongelmat on yhdistetty varhaisiin dementiaan merkkeihin keski-ikäen ylittäneillä (29). Sydänsairaudet altistavat myös Alzheimerin taudille. Vaikka dementiaan riskitekijät kuten suku, sairastettu aivoinfarkti, korkea verenpaine, diabetes, masennus ja liikunnan määrä huomioitiin, sydänsairailla riski kognitiivisen tason alenemaan oli de La Torren (2012) tutkimuksessa miltei kaksinkertainen (30). Kyseessä olevassa tutkimuksessa potilailla sydänsairaus oli sepelvaltimotauti, eteisvärinä tai sydämen vajaatoiminta. Naisilla yhteys sydänsairauden ja kognition heikkenemisen välillä oli kaikkein suurin.

Toiminnanohjaustoiminnot, muisti, kieli ja prosessointinopeus ovat yleisimmin heikkeneviä kognition osa-alueita sydänsairauksien yhteydessä (29). Matala sydämen minuuttitulavuus ja vasemman kammion diastolinen vajaatoiminta ovat merkittävimmät tekijät, jotka ovat yhteisiä kognitiivisesti heikenneillä potilailla. Näiden tekijöiden heikkeneminen on yhdistetty suoraan toiminnanohjaushäiriöihin. Alhaisen ejektiofraktion taas on katsottu liittyvän tarkkaavuuden häiriöihin. Vakava sydämen toimintahäiriö, kuten sydämen vajaatoiminta tai vasemman kammion hypertrofia aiheuttaa vakavia valkean aineen muutoksia aivoissa. Kognitiivinen toiminta potilailla, joilla oli valkean aineen muutoksia, on merkittävästi huonompi kuin niillä joilla muutoksia ei ole. Korkea verenpaine ja aivoverisuonille haitallisten aineiden erittyminen heikentää aivojen verenpaineen itsesäätelyä, mikä voi olla yksi merkittävimmistä patofysiologisista tekijöistä kognitiivisten ongelmien kehittämisessä (30). Vaurioituneista endoteelisoluista välittäjäaineet, esimerkiksi typpioksidi, eivät erity normaalisti ja verenkierron itsesäätelymekanismi ovat heikenneet. (30,31)

Kardiomyopatiaan liittyvä kognitiivisten toimintojen heikkeneminen liittyy ilmeisesti hiljalleen etenevään sydämen vajaatoimintaan. Sydämen vajaatoiminnan vaikutusmekanismit aivoihin ovat osaltaan samoja kuin mitä aiheutuu sydänleikkauksissa. Mikroembolioiden, jatkuvan tai ajoittaisen hypoperfuusion ja aivojen verisuonien muutoksien uskotaan olevan pääsyitä kognitiivisen tason laskuun sydämen vajaatoiminnassa. Eteisvärinään uskotaan liittyvän jatkuvaa pientä emboliaa aivoihin ilman selkeitä aivohalvauksen oireita, kuten sydänleikkauksen aikanakin. Tämä emboliakylvö aiheuttaa paikallisia verenkiertohäiriöitä aivoissa ja vaurioittavaa hermosoluja. Sepelvaltimotautiin liittyvä ateroskleroosi ja korkea verenpaine aiheuttavat myös aivoissa verisuonien muutoksia, jotka heikentävät aivojen verenkiertoa ja siten myös niiden toimintaa. Korkean verenpaineen aiheuttamat paineenvaihtelut vaurioittavat aivoverisuonien endoteelisoluja ja sileitä lihassoluja, jotka pitävät huolen aivojen verenkierron itsesäätelystä. Tämä aiheuttaa mikroverisuonten patologisia muutoksia, ja voi johtaa vaskulaaridementiaan. Korkea verenpaine lisää glykosylaation kehittyneiden lopputuotteiden (advanced glycoxidation end products, AGE) muodostumista aiheuttamansa oksidatiivisen stressin kautta (32). AGE-aineet syntyvät elimistössä glykosylaation yhteydessä, eli kun hiilihydraatteja lisätään proteiinirakenteisiin. AGE-aineet haittaavat solujen toimintaa jäykistämällä rakenteita ja altistamalla vaurioille ja ennenaikaiselle vanhenemiselle. AGE-aineet liittyvät useiden kroonisten sairauksien patogeneesiin, esimerkiksi diabeteksen verisuonimuutoksiin. AGE-aineiden muodostuminen lisää glykosylaation kehittyneiden lopputuotteiden reseptorien (RAGE) aktiivisuutta, mikä johtaa amyloidiesiasteproteiinien kerääntymiseen aivokudoksessa. Tämä on tyypillinen muutos esimerkiksi Alzheimerin taudissa. (29)

Useat sydäntautien hoitoon käytettävät lääkkeet saattavat harvinaisina haittavaikutuksina aiheuttavat kognitiivista alenemaa, useimmat palautuvasti. Antikolinergisesti vaikuttavat lääkkeet kuten digoksiini ja kinidiini voivat aiheuttaa sekavuutta ja deliriumia (65). Verenpainetaudin hoidossa käytettävät lääkkeet kuten klonidiini voivat sedatoida ja aiheuttaa sekavuutta (65). Tavallisimmin käytettävillä sydän- ja verenpainelääkkeillä on vain vähän vaikutuksia kognitioon. Kalsiumkanavan salpaajat ja ACE-estäjät ovat turvallisimpia sydän- ja verisuonitautien hoitoon käytettävistä lääkkeistä kognition suhteen. Kognitiivisen toiminnan lasku heikentää hoidon jatkuvuutta, siihen sitoutumista, potilaan havainnointia oireistaan ja omahoidon toteutusta (31). Sydänsairauksiin tai -lääkkeisiin liittyvä kognitiivinen alenema voi olla pysyvää, aaltomaista tai tilapäistä, mutta sen huomioiminen hoidossa on tärkeää (29).

Sydänsairauksien ennaltaehkäisy on paras tapa ehkäistä myös niiden aiheuttamia kognitiivisia ongelmia. Sekä sydänsairauksien lääke- että leikkaushoito altistavat kognitiivisille ongelmille,

joten on selkeää että sairauksilta välttyminen on paras ratkaisu. Hoito on riskeistään huolimatta tärkeää, koska suurin kognitiivisten haittojen riski liittyy hoitamattomiin sairauksiin (29,34). Tämä pätee erityisesti väestötasolla, yksittäisiä hoitokomplikaatioita saavien potilaiden kohdalla näin ei voi tietenkään sanoa. Hoidon riskit tulee pohtia jokaisen potilaan kohdalla yksilöllisesti, hoidon aiheuttamat riskit ja hyödyt punniten, jotta onnistutaan ehkäisemään sydänsairauksien aiheuttamia kognitiivisia haittoja mahdollisimman tehokkaasti.

Post-operative cognitive dysfunction (POCD)

Postoperatiivinen kognitiivinen dysfunktio aiheutuu mekanismiltaan ja kestoaltaan erilaisista aivojen leikkauksenjälkeisistä toimintahäiriöistä. Niiden vaikeusaste vaihtelee aivokuolemasta aivoverenkiertohäiriöihin, lieviin neurologisiin puutosoireisiin ja kognitiivisen toiminnan häiriöihin (3). POCD:stä puhuttaessa kuitenkin puhutaan yleisesti aivokuolemia ja puutosoireisia aivoinfarkteja lievemmistä kognitiivisen toiminnan häiriöistä. Kognitiivisen toiminnan häiriöitä esiintyy kaikkien isojen leikkauksien yhteydessä, mutta eniten sydänleikkauksissa ja erityisesti sydänläppäleikkauksissa. (35,36)

POCD voi laajasti määriteltynä tarkoittaa mitä tahansa ajattelun tai muistin ongelmia leikkauksenjälkeisesti (35). Kuitenkin yleisimmin se liittyy muistiin, toiminnanohjaukseen ja psykomotoriseen informaationkäsittelyn nopeuteen. POCD:lle ei ole olemassa diagnoosikriteereitä, eikä se ole virallisessa diagnoosikoodistossa.

Isojen leikkauksien yhteydessä esiintyy myös leikkauksenjälkeistä deliriumia (36). POCD ja delirium eivät ole sama asia; Deliriumissa potilas on sekava ja desorientoitunut, potilaan tila vaihtelee päivän aikana, ja esiintyy hallusinaatioita ja epätarkoituksenmukaista käytöstä. POCD:ssä potilas on orientoitunut ja asiallinen, mutta neurokognitiivinen toimintakyky on heikentynyt. POCD ja delirium ovat toisistaan riippumattomia. Potilaalla voi olla molemmat yhtäaikaan, tai vain toinen. Joissain tutkimuksissa postoperatiivista deliriumia ja POCD:a ei ole eroteltu, mikä vaikuttaa saatuihin esiintyvyyksilukuihin (35). Toisaalta kliinisesti näiden erottaminen ei aina ole yksiselitteistä, mikä myöskin vaikuttaa tutkimuksista saatuihin arvoihin. Erityisesti iäkkäät ovat alttiita postoperatiiviselle deliriumille. (35)

Kognitiivisen toiminnan häiriöiden diagnostiikka

Neuropsykologiset testit

Kognitiivista toimintaa mittaavia testejä on lukuisia erilaisia. Kirjallisuuskatsauksen systemaattisessa haussa löydettyjen tutkimusten osalta yleisimmin mitatut kognitiiviset osa-alueet

ovat muisti, verbaalinen muisti ja kielen ymmärtäminen, tarkkaavaisuus ja keskittymiskyky, abstraktio ja visuo-spatiaalinen hahmottaminen, visuokonstruktiiviset taidot sekä toiminnanohjaus ja psykomotorinen informaationkäsittelynopeus. Näitä mittaamaan käytettiin seuraavia testejä käytössä olevat testit:

testi	mitattava osa-alue
MMSE (The Mini Mental State Examination)	muisti, orientaatio, keskittymiskyky, laskutaito, kielelliset taidot ja ymmärtäminen, mieleenpainaminen, visuokonstruktiiviset taidot
BCAT (The Brief cognitive assessment tool)	orientaatio, verbaalinen muisti, visuaalinen hahmottaminen, visuaalinen muisti, keskittymiskyky, abstraktio, kieli, toiminnanohjaus, visuospatiaalinen hahmottaminen, (kontekstuaalinen muisti, toiminnanohjaus, keskittymiskyky)
RBANS (Repeatable battery for the Assessment of Neuropsychological status)	lyhytkestoinen muisti, visuo-spatiaalinen hahmottaminen, kieli, keskittymiskyky, viivästynyt muisti
Digit span (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised – testistä)	työmuisti, kognitiivinen joustavuus, mieleenpainaminen (rote memory)
Digit Symbol (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised –testistä)	oppiminen
The Short-Story module (Randt Memory Test)	mieleenpainaminen, lyhytkestoinen muisti ja viivästetty muisti
TMT (Trail Making test)	visuospatiaalinen hahmottaminen, keskittyminen, psykomotorinen nopeus (toiminnanohjaus)
BDI (Beck’s Depression Inventory)	mieliala

Taulukko 1. Yleisimmät tämän kirjallisuuskatsauksen POCD-tutkimuksissa käytetyt neuropsykologiset testit. (3,7-11,35-38,40-46,48,49,51,53-55,59,60,62)

Leikkauksen jälkeisen kognitiivisen toiminnan arvioimiseksi lääkäri tai psykologi voi tehdä kliinisen arvion testien lisäksi. Tämä tukee testien pohjalta tehtyä arviota, mutta tuo inhimillistä vaihtelua tuloksiin. (6)

Mielialatesti tehdään kliinisen depression poissulkemiseksi, koska on viitteitä, että masennus vaikuttaa kognitiiviseen kuntoutumiseen leikkauksen jälkeen. (35)

Tampereella käynnissä olevassa aorttaläppätutkimuksessa on käytetty BRIEF-A, BDI ja MMSE-testien lisäksi dosentti Hartikaisen kehittämää Executive-RT-testiä, joka mittaa monipuolisesti otsalohkojen toimintaa ja on osoittautunut herkäksi testiksi lieville toiminnanohjaustoimintojen

häiriöille (5). Toiminnanohjaustoimintojen oirekysely (Behavior Rating Inventory of Executive Function Behavior Rating Inventory of Executive Function, adult version, BRIEF-A) esitellään myöhemmässä osassa tätä tekstiä. (5)

Pelkässä lääkärintutkimuksessa POCD jää usein diagnosoimatta, vaikka se olisi vaikeusasteeltaan elämänlaatuun ja kotona selviytymiseen vaikuttava. Tämä johtuu siitä, että vaurio saattaa vaikuttaa ainoastaan toiminnanohjaustoimintoihin, ja muuttuneen käytöksen huomaavat ainoastaan omaiset, ja päivittäistä selviytymistä seuraavat. Neuropsykologisten testien pitää siis olla riittävän herkkiä ja mitata myös toiminnanohjaustoimintoja, jotta kaikki komplikaatioita saaneet potilaat pyritään löytämään. (1,6)

Neuropsykologisissa testeissä on heikkouksia. Perinteiset testit ovat strukturoituja, eivätkä testit mittaa tehokkaasti toiminnanohjaustoimintoja (35). Testiä tehdessä tutkija ohjaa potilaan toimintaa, eikä toiminnanohjaustoimintoja tai arkipäivän kognitiiviseen toimintaan vaikuttavat ongelmat tule välttämättä ilmi (18). Tässä tutkimuksessa esitetellään dosentti Hartikaisen kehittämä Executive-RT –testi, joka mittaa objektiivisesti lieviä toiminnanohjauksen häiriöitä. Lisäksi Executive-RT –testiin on yhdistetty BRIEF-a, subjektiivinen oirekysely, mikä antaa lisää tietoa potilaiden toimintakyvystä ja mahdollistaa paremmin reaktioaikatestin käytettävyyden arvioimisen. Yhdistelmää on jo käytetty menestyksekkäästi lievän aivovaurion saaneiden potilaiden kanssa (5). Potilaan koulutustaso, motorinen vamma tai huono näkö vaikuttavat tuloksiin. Nämä tekijät vaikeuttavat testien arviointia ja vertailua yksilöiden välillä. Lisäksi oppiminen heikentää niiden luotettavuutta, kun sama potilas tekee ne seurannassa usemman kerran (35).

Kliinisen neurofysiologian mittaukset

EEG:stä mitattava P300, kognitiivinen tapahtumasidonnainen herätepotentiaali (Event related potential, ERP) mittaa kortikaalista aktivaatiota ohimo-, prefrontaali- ja parietaalilohkoissa ja hippokampuksessa sekä yhteyksiä aivojen eri osien välillä. Sitä voidaan käyttää yleisenä mittarina kognitiiviselle toiminnalle. P300-mittaus korreloi hyvin MRI:llä varmistettujen aivokudosleesioiden kanssa. Siinä on hyvä toistettavuus; koe-uusintakoe –vaihtelu (test- re-test) ainoastaan alle 2% (7).

Kuvantamistutkimukset

Diffuusio- ja perfuusiopainoitteiset magneettikuvat (DWI ja PWI, vastaavasti) ovat tehokkaita näyttämään aivokudoksen vaurioita. Diffuusiokuvaus näyttää veden diffuusion aivoissa.

Lisääntynyt diffuusio voi johtua solukuolemasta, alentunut kudosturvotuksesta (esim. apoptoosia tai nekroosia edeltävästi). Aivojen kuvantaminen diffuusioimenetelmällä kestää ainoastaan 1 minuutin,

ja sitä on käytetty POCD-tutkimuksissa jopa intraoperatiivisesti. PWI:ssa käytetään magneettikuvassa näkyvää varjoainetta, ja se näyttää muutokset aivojen verenkierrossa. Magneettikuvissakaan leesioden etiologiaa ei pystytä erottamaan. (38)

Aivoihin tulevien embolien määrän arvioimiseksi voidaan käyttää leikkauksenaikaista transkraniaalista Doppler-ultraääntä. Doppler-menetelmä on sensitiivinen, mutta puutteet spesifisyydessä tekee siitä harhaanjohtavan mittausvälineen. Nykyiset Doppler-laitteet eivät pysty erottamaan embolien kokoa tai tyyppiä (38). POCD-tutkimuksissa embolien määrä ja kognitiivisen toiminnan häiriöt eivät usein korreloi toistensa kanssa (38,39). Erityyppiset emboliat saattavat aiheuttaa erilaisia vaurioita ja olla vakavuusasteeltaan erilaisia.

Laboratoriodiagnostiikka

Neuronispesifinen enolaasi (NSE) on ainoastaan neuroneissa ja neuroendokriinisissä soluissa esiintyvä enolaasi-isoentsyymi. Ainoastaan erytrosyyteissä sitä on hermoston ulkopuolella merkittäviä määriä. NSE:n kohonnut pitoisuus seerumissa tai likvorissa korreloi nopeaan (tunneissa tai päivissä tapahtuviin) neuronien tuhoon. Sitä käytetään mm. dementiaiden erotusdiagnostiikassa määrittämään sairauden kehittymisnopeutta, ja pysyvästi tajuttomien potilaiden ennusteen arviointiin. POCD tutkimuksissa on havaittu, että se ei aina korreloi kliinisten löydösten kanssa. Sen vuoksi se ei ole käyttökelpoinen lievän kognitiivisen toiminnan häiriön arviointiin. (40)

S100b on astrosyyttien erittämä proteiini, jonka pitoisuudet ekstrasellulaarinsteessä ja verenkierrossa kohoavat aivovaurion akuutissa vaiheessa. Sitä on esitetty merkkiaineeksi traumaattisten aivovammojen diagnoosissa, seurannassa ja vaikeusasteen arvioinnissa. Sen pitoisuus nousee aivoverenkiertohäiriöissä ennen aivopaineen kohoamista ja kuvantamismuutosten ilmaantumista. Sillä pystyy luotettavasti poissulkemaan keskushermostovaurion, ja ennustamaan aivovaurion kehittymistä (41). Osa tutkijoista on sitä mieltä, että sillä ei kuitenkaan pysty mittaamaan toiminnanohjaustoimintojen häiriöitä, eikä siksi sovi POCD:n tutkimiseen. (6)

NSE ja S100b-pitoisuuksien käytöstä ei ole yksimielisyyttä tutkijoiden keskuudessa, mutta suuret ja kohoavat pitoisuudet viittaavat aivovaurioon. (4,41,53) Iäkkäillä potilailla NSE nousee enemmän sydänleikkauksien yhteydessä kuin nuorilla. (41)

Komplikaatioiden tyypit ja mekanismit

Komplikaatiot voidaan jakaa tyyppin 1- (aivoinfarktiti, enkefalopatia) ja tyyppin 2-häiriöihin (kognitiivisen toiminnan häiriöt ilman puutosoireita), ja niille on osaksi erilaiset riskitekijät (4). Vakavimmat seuraukset ovat leikkauksen aikana syntyvä diffuusi enkefalopatia, tai aivohalvaus.

Tärkeimmät sydänleikkauksissa syntyvät vauriot johtuvat leikkausalueelta systeemiseen verenkiertoon pääsevästä mikro- tai makroembolioista. (3,6)

Diffuusit oireet johtuvat mikroembolisaatiosta, tulehdusreaktiosta tai hypoperfuusiosta, ja näitä aiheuttavat monet eri asiat. Diffuusi enkefalopatia syntyy solutasolla leikkauksenaikaisesta hapenpuutteesta (hypoksis-iskeeminen), tai yhdistelmänä iskeemisen, septisen tai metabolisen häiriön vuoksi (3). POCD-potilailla on enää harvoin kyse enkefalopatiasta, tai puutosoireisista infarkteista, vaan lievemmistä vaurioista. Viime vuosina on alettu kiinnittää erityisesti huomiota ns. hiljaisiin infarkteihin eli infarkteihin, jotka eivät aiheuta havaittavia puutosoireita, mutta heikentävät kognitiota. Nämä voivat syntyä sekä mikro- että makroembolian seurauksena. Tulehdusreaktion ja hypoperfuusion asema komplikaatiomekanismina on toisaalta hieman epävarma; niitä on pidetty pitkään vaurioiden aiheuttajina, mutta eräissä uudemmissa tutkimuksissa niiden merkitys on kyseenalaistettu. (35)

Suurella osalla potilaista on lisäksi kuvantamistutkimuksissa todettavia embolisaatioita, vaikkei havaittaisi minkäänlaista kognitiivista alenemaa (38). Ghanemin ym (2013) tutkimuksessa tutkittiin TAVI-leikkauksiin (Transcatheter Aortic Valve Implantation) osallistuvia potilaita, ja magneettikuvilla varmistettuja infarkteja havaittiin 64%:lla, kun kognitiivisen toiminnanhäiriöitä todettiin ainoastaan 5,4%:lla (9). Erityisesti subtentoraaliset ja ja valkean aineen mikroinfarktit saattavat jäädä oireettomaksi.

Knipp ym (2005) tutki läppäleikattujen potilaiden aivoja diffuusiopainotteisella magneettikuvilla. 47%:lla potilaista oli magneetissa näkyviä leesioita, 43%:lla vähintään kolme eri leesiota. Leesioista 66% oli oikeassa aivopuoliskossa, 78% subkortikaalisesti. Leesioiden ja kognitiiviselle heikentymälle ei tutkijoiden mukaan löytynyt suoraa yhteyttä. Leesioiden olivat 50-500mm³:n kokoisia, lisäksi oli yksi 1900mm³:n territoriaalinen infarkti. Leesioiden katosivat 4 kk seurannassa. Ne olivat iskeemisiä embolisia leesioita, joko makroilmakuplien tai tromboembolioiden aiheuttamia. Tätä tutkijat eivät pystyneet erottamaan. Selkeä löydös oli, että aortan poikittaispihdistyksen uudelleenasettelu lisäsi embolioiden määrää huomattavasti. (43)

Makroemboliat

Mikro- ja makroemboliat jaetaan koon mukaan. Makroemboliat tukkivat yli 200 µm läpimittaisia valtimoita, mikroemboliat pienempiä suonia. Embolioista johtuvat oireet riippuvat siitä mihin emboliat kulkeutuvat aivoissa. Makroemboliat kulkeutuvat yleensä posteriorisen kierron ja suurten suonten vedenjakaja-alueille (3,43). Yleisimmät makroemboliat ovat nousevan aortan tai sisemmän kaulavaltimon seinämän ateroskleroottisista plakeista tai niistä irtoavista verihyytymistä lähtöisin

(3). Mikä tahansa aortan käsittely leikkauksen aikana voi aiheuttaa embolisaatiota (36,44). Kookkaat ilmakuplat, kudospala tai verihyytymä leikkausalueelta voivat kulkeutua aivoihin aiheuttaen tukoksia. Läppäleikkauksissa läpän kalkkeumaa voi vapautua verenkiertoon. Emboliariskejä voidaan arvioida preoperatiivisesti thorax-röntgenillä tai TT:llä ja transesofageaalisella ultraäänellä. Leikkauksen aikana paras tapa arvioida seinämäplakkeja on epiaortaalin ultraääni, aortan palpaatio on epäherkkä menetelmä (3). Kolmesta neljään millimetriin paksuuntuma seinämässä on suuren riskin merkki, ja ongelmallisimpia ovat törröttävät, heiluvat plakit (3). Aortan plakkien osalta embolioita ehkäistään välttämällä aortan käsittelyä riskipotilailla, kaulavaltimon plakkien osalta leikkausta ennen, tai samassa operaatiossa tehtävällä endarterektomialla. Kaulavaltimon endarterektomia tehtynä ennen sydänleikkausta pienentää riskiä huomattavasti (riski postoperatiivisesti tehtynä 14%, preoperatiivisesti tehtynä 2.8%) (3).

Leikkausreitillä on myös merkitystä: sternotomiassa vapautunutta luuytimen rasvaa päätyy joskus verenkiertoon, ja aiheuttaa rasvaembolian aivoihin. Myös eteiskorvakkeen hyytymät eteisvärinää sairastavalla potilaalla aiheuttavat merkittävän riskin leikkauksenaikaisille embolisaatioille (3). Suuren sydänleikkauksen jälkeen jopa kolmasosalla potilaista esiintyy eteisvärinää, joka leikkauksen jälkeenkin lisää aivoinfarktin riskiä. (2)

Mikroemboliat

Taylor (1998) osoitti, että mikroembolioilla on suora yhteys kognitiivisen toiminnan häiriöihin (45). Useissa uudemmissa tutkimuksissa ei ole löydetty yhteyttä kuvantamistutkimuksissa havaituilla mikroembolioilla ja kognitiivisella heikkenemisellä. Braekkenin (1998) tutkimuksessa myös havaittiin, että ohitusleikatuilla potilailla oli vähemmän mikroembolioita suhteessa kognitiivisen toiminnan häiriöön, verrattuna läppäleikattuihin potilaisiin (46). Tutkijat arvioivat tämän johtuvan transkraniaalisen Dopplerin kyvyttömyydestä erotella eri mikroembolioiden koon, ja tyyppien välillä. Makroilmakuplat ja kiinteät emboliat aiheuttavat mahdollisesti erilaisia vaurioita ja toisentyypiset emboliat ovat vakavampia kuin toiset, joten Dopplerin käyttö aivovaurion arvioimiseen voi olla harhaanjohtavaa (7). Kyseisessä tutkimuksessa arvioitiin, että ohitusleikkaukseen liittyy enemmän kiinteitä, ja läppäleikkauksiin ilmaembolioita (46). Koska ilmaembolioita pystytään jonkin verran ehkäisemään mm. Trendelenburgin leikkausasennolla, proksimaalisen aortan kanyyli-imulla (aortic venting), ja ilmakuplien tarkalla mittaamisella transkraniaalisella Dopplerilla ja TEE:lla ennen

sydän-keuhkokoneesta vieroitusta, tämän löydöksen avulla voidaan kenties vaikuttaa merkittävästi läppäleikkauksien aiheuttamiin kognitiivisen toiminnan häiriöihin (8).

Saksalaisessa ruumiinavaustutkimuksessa tutkijat arvioivat, että mikroembolioilla ei ollut suurta merkitystä potilasaineistossaan. Potilasaineisto koostui ohitus- ja läppäleikatuista ja sydämensiirrossa olleista potilaista. Suurin osa kuoli viikon sisällä operaatiosta, kuolinsyynä mm. sydäninfarkti, keuhkoembolia, keuhkokuume tai ARDS, sepsis ja monielinvaurio. Tutkijat löysivät histologisesti valkean aineen mikroembolioita erityisesti läppäleikatuilta potilaita. Nämä eivät aiheuttaneet potilaan menehtymistä. Tutkijat arvioivat, että mikroemboliat ja mikrogliaaliset nodulit (aivokudosnekroosin merkkeinä), voivat aiheuttaa resorptiota ja mikroarpia, joista voi aiheutua lieviä neurologisia ja kognitiivisen toiminnan häiriöitä. (47)

Laajat mikroinfarktit valkeassa aineessa haittaavat eniten toimintoja, joissa on oleellista tiedon yhdistely ja aivoalueiden yhteyksien toimivuus. Näihin kuuluvat muun muassa visuospatiaaliset ja konstruktiiiviset taidot (2,48). Rasvaemboliat aiheuttavat usein laajalle leviävää mikroemboliaa (shower embolism), joista seuraa yleistyneitä aivojen toimintahäiriöitä, toiminnanohjauksen ja tajunnantason häiriöitä ilman että olisi paikallistavia oireita (49). Muita mikroemboluksia aiheuttavat aineet ovat verihiutale-fibriinikokkareet, kylomikronit, hajonneiden punasolujen fosfolipidikertymät, imuveren rasvapartikkelit leikkausalueelta, muovifragmentit perфуusiolaitteistosta, ja silikonilaskimosäiliön vaahtoamista estävästä suodattimesta (3).

On myös pidettävä mielessä, että läppäproteesit sinänsä aiheuttavat emboliakylvöä kroonisesti, minkä vuoksi sydänläppäpotilailla on suurentunut riski aivoverenkiertohäiriöihin leikkauksen jälkeenkin, ja verenohennuslääkitys on välttämätön (29).

Hypoperfuusio

Aivojen verenkierron itsesäätely toimii mikäli keskiverenpaine (MAP) on välillä 45-120mmHg (45). Nykyaikaisilla sydänkeuhkokoneilla mitatut verenvirtaukset ovat suurempia kuin mitä tarvitaan hypoperfuusion syntymiseen. Tämän vuoksi sydänkeuhkokoneesta johtuva diffuusi hypoperfuusio on nykypäivänä epätodennäköistä, vaikka se mainitaan lähes aina tutkimuksissa mahdollisina POCD:n aiheuttajina (50). Hypoperfuusio voi kuitenkin tulla ongelmaksi esimerkiksi ateroskleroottisilla potilailla, joilla ovat aivoverisuonet jo valmiiksi ahtautuneet, ja verenkierto siten alttiimpi häiriöille. Tällöin erityisesti suurten verisuonten vedenjakaja-alueet ovat alttiina (3).

Tulehdusreaktio

Tulehdusreaktio voi syntyä paitsi paikallisesti emboluksen seurauksena, tai systeemisesti esimerkiksi veren tullessa kontaktiin sydän-keuhkokoneen kanssa, ja palatessa takaisin elimistöön immunologisesti aktivoituneena (3). Tulehdusreaktio kudoksessa lisää kapillaarien läpäisevyyttä, houkuttelee paikalle verentungosta, tulehdusvälittäjäaineita ja –soluja. Nämä johtavat turvotukseen, mikä heikentää kyseisen aivojenosan verenkiertoa, nostaa aivopainetta ja altistaa aivoinfarkteille (3). Tulehdusreaktio haittaa aivokudoksen metaboliaa kokonaisuudessaan. Turvotus aivokudoksessa ei selkeästi ole ollut yhteydessä kognitiivisen toiminnan häiriöiden ilmaantumiseen tutkimuksissa. Prekliinisissä tutkimuksissa systeemisen tulehdusreaktion ja sytokiinien tuotannon (erit. interleukiini-beta1) on havaittu lisäävän POCD:ta. Myös leikkauksissa, joissa ei synny aivojen paikallista tulehdusreaktiota, tai embolisaatiota edellä esitellyillä mekanismeilla, on havaittu merkittävä määrä POCD:tä (36). Kliinisissä tutkimuksissa tulehdusreaktion vaikutusta POCD:n ilmaantumiseen ei kiistattomasti ole pystytty todistamaan. (51,52)

Altistavat tekijät

Aortan ja sisemmän kaulavaltimon ateroskleroosin, eteisvärinän ja diabeteksen aiheuttamaa riskiä on jo käsitelty edellä. Yleisestikin perussairauksien määrä ja leikkauksen kesto altistavat häiriöille. (40)

Alhainen koulutustaso, korkea ikä ja alhainen kognitiivinen lähtötaso ovat merkittäviä altistavia tekijöitä kognitiivisen toiminnan häiriöille, ja mainitaan melkein kaikissa aiheetta käsittelevissä tutkimuksissa. Näiden tekijöiden vaikutus on arveltu johtuvan vähäisemmästä kognitiivisesta kapasiteetista; pienempikin vaurio ilmenee aivojen toimintahäiriöinä (36). Toisaalta on todettu että nuorilla neuropsykologisissa testeissä absoluuttinen pisteiden heikkeneminen ja mahdollisesti myös subjektiivinen kokemus heikkenemistä saattaa olla suurempi kuin iäkkäillä. (6)

Vaikka ikä on yleisesti hyväksytty ja tarkasti dokumentoitu altistava tekijä POCD:lle, joissakin tutkimuksissa yhteyttä ei ole havaittu. Holinski ym (2012) tutkimuksessa verrattiin reisivaltimon kautta tehtyä aorttaläppäleikkausta (TF-TAVI) perinteiseen sternotomian kautta tehtävään (AVR). TAVI-leikkaus ei tässä tutkimuksessa ollut tavallista leikkausta parempi, mutta potilasaineistossa iällä, leikkauksen kestolla, ja sydän-keuhkokoneen käyttöajalla ei ollut merkitystä. Potilaita oli 83, ja kokonaispopulaation ikäjakauma oli 50-95-v. (53)

APOE-geeni vaikuttaa uusiutuvien neuronien lipidiaineenvaihduntaan, proinflammatoristen sytokiinien erittymiseen mikrogliasoluista, amyloidiproteiinin (amyloid precursor protein, APP) esiastemetaboliaan, veriaivoesteen permeabiliteettiin ja yleistyneeseen tulehdusreaktioon. Tämän

geenin E4-alleeli on yhdistetty Alzheimerin tautiin, muiden dementioihin ja kognitiivisen toiminnan heikkennemiseen (6). Yhden hypoteesin mukaan APOE-geenin E4 alleeli vähentää kykyä korjata aivokudoksessa ilmeneviä vaurioita ja ylläpitää homeostaasia. Yhteys POCD:n on vielä toistaiseksi ollut ristiriitainen, mutta tämä voi olla yksi mahdollinen mekanismi, miten geeni voi altistaa kognitiivisen toiminnan häiriöille myös leikkauksen yhteydessä. (35)

P-selektiinin ja CRP:n eri variantit saattavat altistaa POCD:n syntyyn. P-selektiini on verisuonien endoteelisoluissa ja verihiutaleissa oleva yhdiste, joka vaikuttaa paikallisen tulehdusreaktion syntyyn ja verihiutaleiden kasaantumiseen (54,55).

Ehkäisy ja hoito

Tiedettyjen komplikaatiomekanismien osalta ehkäisyä on käyty läpi myös kyseisten mekanismien käsittelyn yhteydessä. Mikäli potilaalla todetaan leikkauksen aikainen aivoiskemia, potilasta hoidetaan infarktiprotokollien mukaan. (3)

Leikkaustekniikat

Perinteiseen AVR-leikkaukseen (Aortic Valve Replacement, transsternaalinen avoleikkaus) verrattuna TAVI (Transcatheter aortic valve implantation) kaksinkertaistaa aivohalvauksen (stroke) riskin (48,56,57). TAVI:in liittyy enemmän selviä aivohalvauksia kuin mihinkään muuhun sydäntoimenpiteeseen (48). Kun TAVI tehdään muuten inoperaabeille potilaille, aivohalvauksen insidenssi on kolminkertainen perinteiseen AVR:n nähden. Näillä potilailla leikkaamattomuus olisi toki suurempi haitta (56,57). Sydänläppäleikkaukset ovat kaikista sydäntoimenpiteistä eniten emboliakylvöä aiheuttavia. Tämän on ajateltu johtuvan mm. sydämen kammioden avaukseen perustuvasta open chamber-tekniikasta. Kammioden avaus aiheuttaa lisää mahdollisia emboliamekanismeja ja -reittejä, erityisesti kammioperäisiä ilmaembolioita. Kuitenkaan kammioden avaaminen ei aina vaikuta aivovauriota herkästi mittaavan P300-ERP:n arvoihin. (58)

Tällä hetkellä olevan tiedon valossa osa sydänkirurgeista on sitä mieltä, että perinteinen AVR on tekniikkana parempi pienemmän infarktikylvön takia (59). Osassa tutkimuksista AVR:ssä on ollut suurempi kognitiivinen lasku, mutta tämä voi johtua myös potilasaineistosta; näissä tutkimuksissa AVR:llä leikatut potilaat ovat olleet nuorempia, ja korkeampi kognitiivinen taso lähtötilanteessa saattaa näkyä suurempana suhteellisena laskuna postoperatiivisesti, vaikka absoluuttinen kognitiivinen kyky säilyisi hyvänä (10).

Knippin (2013) tutkimuksessa 48% AVR-potilailla oli kognitiivinen oire leikkauksen jälkeen (10). Toisessa Knippin (2005) tutkimuksessa läppäleikattujen potilaiden magneettikuvassa oli havaittava perfuusiopoikkeama 47%lla (43). Edwards Sapien -aorttaläpän asennuksesta tutkittaessa löydettiin jopa 93%:lla kuvantamistutkimuksessa havaittava selkeä embolisaatio, vaikka suurimmalla osalla ei todettu kognitiivisia oireita (43).

Da Vinci -leikkausrobotilla tehdyissä mitraaliläppäleikkauksissa potilaat selviytyivät paremmin tavanomaiseen leikkaukseen nähden motorista suorittamista ja informaation prosessointia vaativissa tehtävissä 1 viikko leikkauksen jälkeen. Robottileikkausryhmälle tehty sternotomia oli kontrolliryhmälle tehtyä pienempi, mikä voi selittää motorisen selviytymisen eroja. 8 viikon päästä leikkauksesta eroja ryhmien välillä ei ollut. (42)

Anestesiategniikat

Sydän-keuhkokoneen käyttöä leikkauksissa on useissa tutkimuksissa pidetty pääsyyllisenä kognitiiviselle laskulle. On viitteitä, että epiduraalipuudutuksesta aiheutuisi vähemmän kognitiivisen toiminnan häiriöitä kuin yleisanestesiasta. Kuitenkaan tästä ei ole yksiselitteistä näyttöä. (35,59)

Leikkaukset tehdään nykyään normotermiassa. Diabetes on yksi POCD:n riskitekijöistä, ja leikkauksen aikana on syytä säilyttää normoglykemia. MAP pidetään tavallisesti 50-80 mmHg hypoperfuusion ehkäisemiseksi. Hiilidioksidipaine pidetään leikkauksen aikana normaalirajoissa aivopaineen nousun välttämiseksi. (3,6)

Ei-sydänperäisissä rintakehän leikkauksissa jossa on ventiloitu vain toista keuhkoa, POCD:n ilmaantuminen ei ole lisääntynyt. Myöskään COPD-potilailla POCD:ta ei ilmaannu muita enemmän (36). Hyperventilaatio alentaa aivokudoksen hapetusta, koska pienikin hypokapnia veressä vähentää aivojen verenkiertoa ja siten hapenkuljetusta aivoihin (60).

Sydän-keuhkokoneeseen liittyvää systeemistä tulehdusreaktiota on pyritty vaimentamaan erilaisilla teknisillä ratkaisilla tai immuunivasteen heikentämisellä, kuten systeemisten kortikosteroidien käytöllä tai immunologisesti aktiivisten aineiden tai solujen suodattamisella verestä. (3)

Lääkitykset

Ennaltaehkäiseväksi tarkoitettu lääkitys on annettava ennen leikkausta kognitiivisen toiminnan häiriöiden ehkäisemiseksi (6,61) .

Propofolia käytetään aivosähkötoiminnan vaimentamiseksi sydänkeuhkokoneen käytön ajaksi. Lisäksi POCD:n ehkäisemiseksi on käytetty useita muita lääkeaineita: kalsiuminestäjiä (nimodipiini), adenosiniä sääteleviä lääkkeitä (akadesiini), natriumkanavan salpaajia (lubenitsoli, lamotrigiini) ja NMDA-reseptorin antagonisteja (remasemidi). Näistä ei ole vahvaa näyttöä, eivätkä ne ole vakiintuneet käyttöön (3,61). Donepetsiili parantaa hieman muistia CAGB:n jälkeen, mutta ei vaikuta neurokognitiivista prosessointiin tai toiminnanohjaustoimintoihin. Muistia parantava vaikutus voi liittyä antikolinergiseen vaikutukseen (62). Näistä lääkkeistä propofolia käytetään yleisesti anestesia-aineena koko sydänleikkauksen ajan.

Laajassa yhdysvaltalaisessa katsauksessa (Tiffany ym 2010) havaittiin, että postoperatiivisessa vaiheessa ainoa tekijä mikä vaikutti POCD insidenssiin, oli analgesian antotapa. Oraalinen opioidilääkitys aiheutti pienimmän riskin kognitiivisen toiminnan häiriöille, suonensisäinen kipulääkitys ja kipupumpun käyttö olivat molemmat merkittäviä riskitekijöitä. Vaikutus säilyi vaikka tuloksista poistettiin kivuntason aiheuttama sekoittava tekijä. (35)

Tampereen yliopistollisessa sairaalassa meneillään oleva aorttaläppätutkimus

Johdanto

Tampereen yliopistollisessa sairaalassa v. 2013 aloitettiin tutkimus aorttaläppäleikkauksien aiheuttamista kognitiivisen toiminnan häiriöistä. Tutkimus on toteutettu yhteistyönä Sydänkeskuksen, Anestesiologian klinikan ja Käyttäytymisneurologian tutkimusyksikön kanssa. Kyseisessä tutkimuksessa käytetään dosentti Kaisa Hartikaisen kehittämää otsalohkojen toimintaa testaavaa Executive-RT-testiä. Testiä on käytetty lievän traumaattisen aivovamman saaneilla potilailla onnistuneesti yhdistettynä BDI-, MMSE- ja BRIEF-oirekyselykaavakkeisiin (5). Tämä on ensimmäinen kerta kun testiä käytetään sydänleikkauspotilaiden toiminnanohjaustoimintojen arvioimiseen.

Tutkimukseen osallistuu 40 elektiiviseen kirurgiseen aorttaläppäleikkaukseen (Aortic valve replacement, AVR). Ensimmäisessä vaiheessa 20 potilasta testataan reaktioaikatestillä (Executive-RT-test) ja toisessa vaiheessa 20 potilasta samanaikaisella reaktioaikatestillä ja EEG-herätevasterekisteröinnillä. Tutkimukseen otetaan 60-85 –vuotiaita miehiä ja naisia jotka ovat tulossa ylläolevaan toimenpiteeseen. Tähän kirjalliseen työhön otettiin kaikki potilaat, jotka olivat tehneet 19.12.2014 mennessä leikkausta edeltävät ja leikkauksen jälkeiset mittaukset. Nämä ehdot täyttivät 7 kpl 64-73 –vuotiasta miestä. Poissulkukriteereinä olivat neurologinen tai psykiatrinen sairaus tai testien suorittamista vaikeuttava toiminnanvajausta kuten näköhäiriö tai käden motoriikan häiriö. (1)

Syventävien opintojen kirjallinen työ on osa suurempaa kokonaisuutta, ja tuloksia tullaan päivittämään myöhemmin varsinaisen tutkimuksen osalta sen edetessä.

Tavoite

Syventävien opintojen kirjallisen työn tavoite on kartoittaa POCD:n etiologiaa, mekanismeja ja ennaltaehkäisyä tuoreeseen kirjallisuuteen pohjautuen, ja käsitellä Tampereen yliopistollisessa sairaalassa käynnissä olevan 'Otsalohkojen toiminta ennen ja jälkeen aorttaläppäoperaatiota' – tutkimuksen läpikäyneiden potilaiden BRIEF-a kyselykaavakkeiden tulokset. Kyseiseen tutkimukseen rekrytoidaan 40 elektiiviseen aorttaläppäleikkaukseen TAYS Sydänkeskukseen tulevaa potilasta. Tässä kirjallisessa työssä on käsitelty kaikki kolme eri tutkimusvaihetta tähän mennessä käyneet seitsemän potilasta BRIEF-a kyselykaavakkeen osalta. Otsalohkojen toiminta ennen ja jälkeen aorttaläppäoperaatiota -tutkimuksessa kartoitetaan dosentti Kaisa Hartikaisen

kehittämän reaktioaikatestin käyttökelpoisuutta hiljaisten otsalohkovaurioiden parempaan havaitsemiseen (1).

Menetelmät

Tähän syventävien töiden tutkielmaan totettiin mukaan ensimmäiset 7 tutkimuspotilasta. Tutkimuspotilaat ovat otettu keskeneräisestä, käynnissä olevasta tutkimuksesta. 19.12.2014 mennessä 7:n potilasta oli ehtinyt käydä ennen leikkausta tehtävän, sekä 3 kk leikkauksen jälkeen tehtävän arviointikäynnin.

Potilaat ja lähiomainen täyttivät BRIEF-A oirekyselylomakkeen ennen leikkausta, ja 3 kk leikkauksen jälkeen. Potilaat testattiin lisäksi MMSE:llä (Minimental state examination) ja täyttivät BDI-testin. BRIEF-A kyselyistä saadut pisteet siirrettiin Excel-taulukko-ohjelmaan, ja leikkausta edeltäviä ja leikkauksenjälkeisiä raakapisteitä verrattiin keskenään. Arvoja verrattiin jokaisen yksittäisen toiminnanohjauksen alalajin, sekä metakognitio-, käyttäytymisensäätelyindeksin ja kokonaispistemäärän osalta. Potilaan preoperatiivisia arvoja verrattiin postoperatiivisiin ja lähiomaisen antamia preoperatiivisia arvoja postoperatiivisiin. Lisäksi potilaan preoperatiivisia arvoja verrattiin lähiomaisen preoperatiivisiin arvoihin, postoperatiivisia samoin. Analyysiin käytettiin Excelin t-Test: Paired Two Sample for Means' -testiä.

BRIEF

BRIEF on lyhenne sanoista Behavior Rating Inventory of Executive Function, ja se on kyselylomake, jolla arvioidaan tutkittavan toiminnanohjaustoimintoja. Kysely sisältää kaksi eri lomaketta, toisen täyttää tutkittava, ja toisen henkilö (informant) joka on läheisesti tarkkaillut tätä päivittäisissä toiminnoissa. Se voi olla esimerkiksi puoliso, lapsi, tai vaikka opettaja, jos tutkittava koululainen. BRIEFistä saatavat lukemat on vakioitu iästä riippuen, ja lisäksi tutkittavan ja läheisen antamat vastaukset tulkitaan eri vakioinnin pohjalta. BRIEF-kyselystä on 5-18 –vuotiaille tarkoitettu kysely, ja 18-90 –vuotiaille tarkoitettu BRIEF-a –kysely. Tässä tutkimuksessa on käytetty aikuisille tarkoitettua BRIEF-a –kyselyä. BRIEF-a sisältää 75 kysymystä, jotka sisältyvät teoreettisesti ja empiirisesti johdettuihin 8 itsenäiseen osa-alueeseen. Nämä ovat BRIEF-a:n kliiniset osa-alueet, ja ne kuvaavat eri toiminnanohjaustoimintojen osa-alueita. Nämä ovat esitetty seuraavassa kappaleessa BRIEF-a:n osalta seuraavassa kappaleessa, ja tarkemmin sivulla 6 toiminnanohjausta käsittelevässä kappaleessa. (14,63)

Kliinisten mittareiden lisäksi BRIEF-a:n sisältyy kaksi laajempaa indeksiä: käyttäytymisen säätelyn indeksi (Behavioral Regulation Index, BRI) ja metakognitioindeksi (Metacognition Index, MI). Indeksien avulla pystytään arvioimaan kahta toiminnanohjauksen erilaista osa-aluetta erikseen.

Ylläolevista indekseistä muodostetaan kokonaispistemäärä (the Global Executive Index, GEC), jota käyttäen voidaan arvioida kokonaisuudessa toiminnanohjaustoimintoja. Tässä tutkimuksessa Kokonaispistemäärää ja eri osa-alueiden yksittäisten pistemäärien muutoksia on arvioitu leikkauksen aiheuttaman muutoksen havaitsemiseksi. BRIEF-a:han sisältyy indeksien ja yksittäisten mittarien lisäksi kolme validiteettimittaria (Negativity, Inconsistency ja Infrequency), joiden avulla arvioidaan tulosten luotettavuutta. Mitä suuremman raakapistemäärän saa kustakin osa-alueesta, sitä voimakkaampi toimintahäiriö kyseisellä alueella on. (14)

BRIEF-kyselyä voidaan käyttää erilaisten tautien tai tilojen arvioinnissa, joihin liittyy kognitiivisen ja erityisesti toiminnanohjaustoimintojen heikkenemistä. Näihin kuuluvat monet kehitykselliset, systeemiset, neurologiset tai psykiatriset sairaudet kuten esimerkiksi epilepsia, CP-vammat, ADHD, autismikirjon häiriöt, dementia ja masennus. Sydänleikkauksiin liittyviin kognitiivisiin ongelmiin sitä ei ole aiemmin käytetty. (63)

BRIEF-A:ssa mitattavat toiminnanohjaustoimintojen osa-alueet

Käyttäytymisen säätelyn indeksi (BRI)
Vasteenesto(Inhibition)
Joustavuus (Shift)
Tunnehallinta (Emotional control)
Oman toiminnan monitorointi (Self-monitoring)
Metakognitioindeksi (MI)
Työmuisti (Working memory)
Suunnittelu ja priorisointi (Planning and prioritizing)
Aloitteellisuus (Initiation)
Monitorointi (Task monitor)
Järjestelmällisyys (Organization of materials)

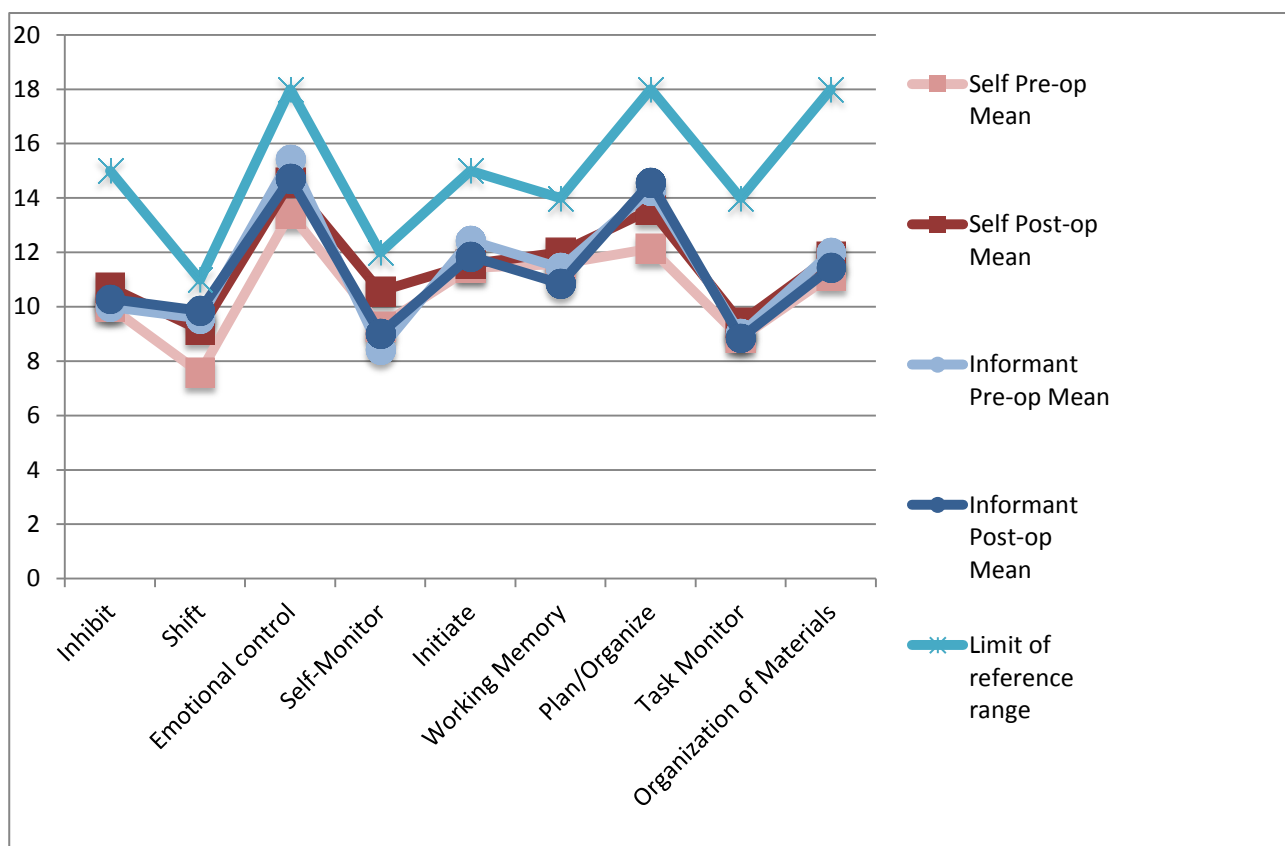
Taulukko 2. Nämä toiminnanohjauksen osa-alueet ovat käsitelty tarkemmin toiminnanohjauksesta kertovassa kappaleessa (ks. s. 6)

Tulokset

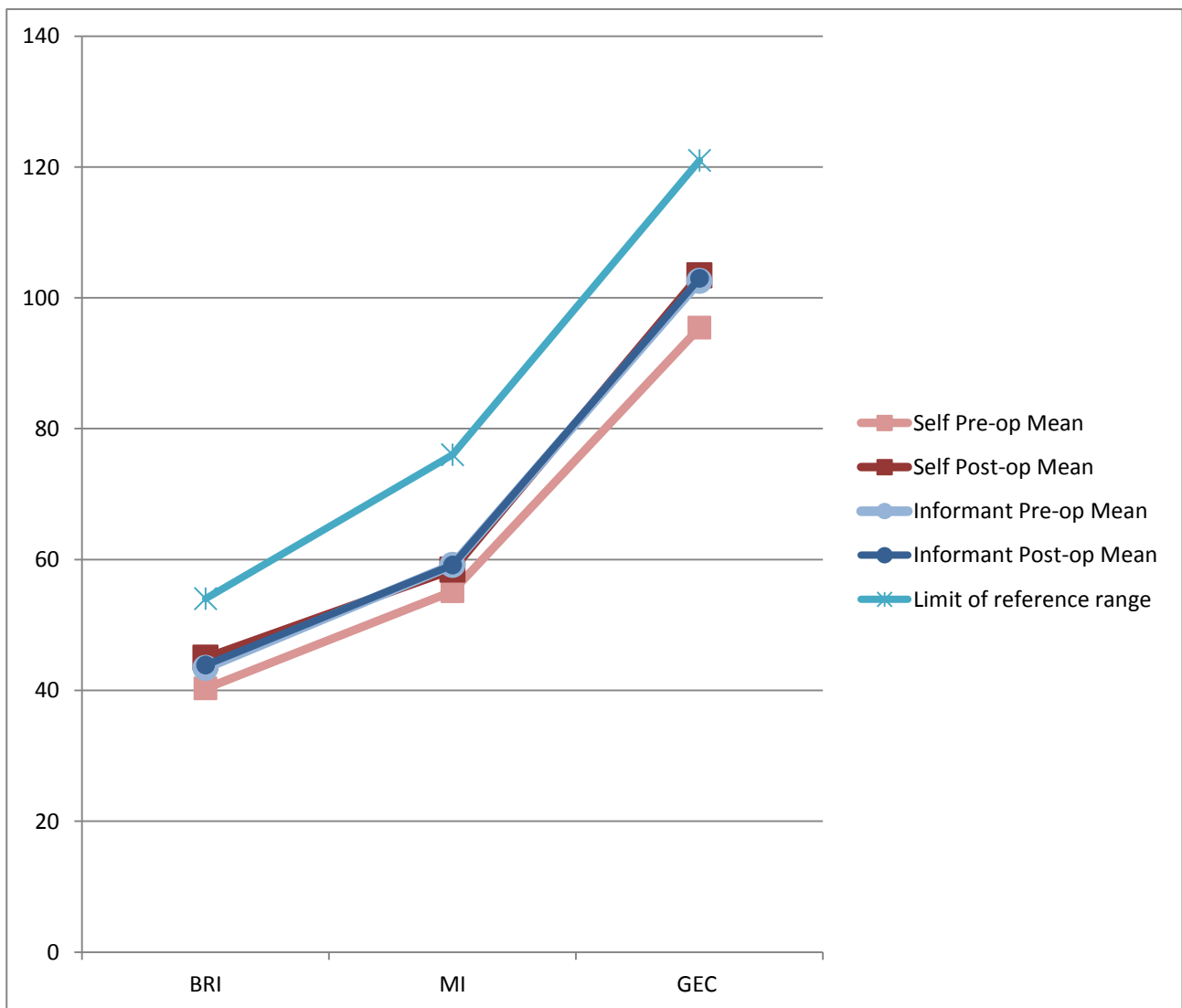
Tilastollisessa analyysissä ei löydetty tilastollisesti merkitseviä tuloksia. Analyysissa verrattiin preoperatiivisia ja postoperatiivisia raakapisteitä keskenään (potilas vs potilas, läheinen vs läheinen ja potilas vs läheinen). Arvoja verrattiin jokaisen yksittäisen BRIEF-a –kyselyn toiminnanohjauksen alalajin, sekä metakognitio-, käyttäytymisensäätelyindeksin ja kokonaispistemäärän osalta. Seuraavassa on esitetty käyrät ja taulukot keskiarvoineen potilaiden sekä läheisten antamista pre- ja postoperatiivisista arvoista. Mitä korkeampi tulos kyselyssä tulee, sitä enemmän potilaalla on ongelmia kussakin toiminnanohjauksen osa-alueessa. BRIEF-a –oirekyselystä saatavat T-arvot ovat standardisoidun väestön arvojen mukaan muunnettuja raakapisteitä. Raja-arvona on T-arvo 65, jota suuremmat arvot ovat poikkeavia.

Yhdellä potilaalla BRIEF-a oirekyselyn kokonaispistemäärä oli normaalirajan yläpuolella, kaikilla muilla arvot olivat normaaleja. Eräällä toisella potilaalla kaikki raakapisteet olivat normaalialueella, mutta useimmilla oli poikkeavia arvoja joko oman, tai läheisen arvioissa, tai molemmissa. Keskiarvoiksi laskettuina kaikki BRIEF-a –oirekyselystä saadut arvot olivat normaalirajoissa.

Käyristä voi nähdä arvojen trendit: potilaan omissa arvioissa oli 3 kk leikkauksen jälkeen enimmäkseen korkeampia arvoja, läheisten antamat arvot olivat jokseenkin samoja. Läheisten arviot olivat suurimmaksi osaksi potilaan arviota alempia. Suurimmalla osalla potilaista tulos on itsearvioituna suurempi 3 kk leikkauksen jälkeen. Tämä viittaisi suurempaan määrään subjektiivisia toiminnanohjauksen ongelmia 3 kk leikkauksen jälkeen, mutta tulos ei ole tilastollisesti merkitsevä. Toisaalta tässä opinnäytetyössä esitellyllä ensimmäisellä 7:llä potilaalla tilastollisia eroja ei ollut odotettavissakaan pienen N:n vuoksi. Tällä pienellä potilasmäärällä ei siis todettu sydänoperaation jälkeen merkitsevää kognitiivisen toiminnan laskua. Lopulliset johtopäätökset tehdään vasta koko tutkimusaineiston keruun ja analyysin jälkeen. Tulokset tullaan julkaisemaan alan kansainvälisessä vertaisarviolehdessä.



Kuvaaja 1. Potilaiden BRIEF-a oirekyselystä saamien tulosten keskiarvot. Limit of reference range = normaalialueen yläraja, tätä pienemmät arvot ovat normaaleja.



Kuvaaja 2. Potilaiden BRIEF-A oirekyselyn Käyttäytymisensäätelyn indeksin (BRI), metakognitioindeksin (MI) ja kokonaispistemäärän (GEC) keskiarvot. Limit of reference range = normaalialueen yläraja, tätä pienemmät arvot ovat normaaleja.

			self		informant	
			pre op	post op	pre op	post op
	Inhibit	mean	10	10,71429	10	10,71429
		variance	2	5,571429	2	5,571429
	Shift	mean	7,571429	9,142857	9,571429	9,857143
		variance	1,285714	4,47619	8,952381	10,47619
	Emotional control	mean	13,42857	14,57143	15,42857	14,71429
		variance	5,285714	7,619048	17,95238	11,57143
	Self-Monitor	mean	9,285714	10,57143	8,428571	9
		variance	3,904762	1,952381	3,619048	4,333333
	Initiate	mean	11,42857	11,57143	12,42857	11,85714
		variance	6,285714	4,285714	19,28571	10,80952
	Working Memory	mean	11,57143	12	11,42857	10,85714
		variance	4,619048	6,666667	4,619048	3,47619
	Plan/Organize	mean	12,14286	13,57143	14,28571	14,57143
		variance	3,142857	5,952381	18,57143	18,95238
	Task Monitor	mean	8,857143	9,428571	9	8,857143
		variance	2,47619	2,952381	5,666667	3,47619
	Organization of Materials	mean	11,14286	11,85714	12	11,42857
		variance	9,47619	8,47619	7,666667	7,952381
	Behavioral Rating Index (BRI)	mean	40,28571	45	43,42857	43,85714
		variance	23,57143	33,66667	84,61905	93,80952
	Metacognition Index (MI)	mean	55,14286	58,42857	59,14286	59,14286
		variance	78,47619	93,28571	188,8095	144,4762
	Global Executive Composite (GEC)	mean	95,42857	103,4286	102,5714	103
		variance	133,9524	190,9524	492,9524	444,3333

Taulukko 3. Eri BRIEF-a –tulosten keskiarvot ja –hajonnat, potilaan itse (self) ja läheisen (informant) arvioimana, ennen ja 3 kk jälkeen leikkauksen.

			preop		postop	
			self	informant	self	informant
	Inhibit	mean	10	10	10,71429	10,285714
		variance	2	3,333333	5,571429	5,5714286
	Shift	mean	7,571429	9,571429	9,142857	9,8571429
		variance	1,285714	8,952381	4,47619	10,47619
	Emotional control	mean	13,42857	15,42857	14,57143	14,714286
		variance	5,285714	17,95238	7,619048	11,571429
	Self-Monitor	mean	9,285714	8,428571	10,57143	9
		variance	3,904762	3,619048	1,952381	4,3333333
	Initiate	mean	11,42857	12,42857	11,57143	11,857143
		variance	6,285714	19,28571	4,285714	10,809524
	Working Memory	mean	11,57143	11,42857	12	10,857143
		variance	4,619048	4,619048	6,666667	3,4761905
	Plan/Organize	mean	12,14286	14,28571	13,57143	14,571429
		variance	3,142857	18,57143	5,952381	18,952381
	Task Monitor	mean	8,857143	9	9,428571	8,8571429
		variance	2,47619	5,666667	2,952381	3,4761905
	Organization of Materials	mean	11,14286	12	11,85714	11,428571
		variance	9,47619	7,666667	8,47619	7,952381
	Behavioral Rating Index (BRI)	mean	40,28571	43,42857	45	43,857143
		variance	23,57143	84,61905	33,66667	93,809524
	Metacognition Index (MI)	mean	55,14286	59,14286	58,42857	59,142857
		variance	78,47619	188,8095	93,28571	144,47619
	Global Executive Composite (GEC)	mean	95,42857	102,5714	103,4286	103
		variance	133,9524	492,9524	190,9524	444,33333

Taulukko 4. Eri BRIEF-a –tulosten keskiarvot ja –hajonnat, ennen leikkausta ja 3 kk jälkeen leikkauksen, potilaan omia (self) ja läheisen (informant) arvoja verrattu keskenään.

Pohdinta

Tässä kirjallisessa työssä esittämäni analyysi on alustava pienestä tähän mennessä kerätystä potilasjoukosta (n=7). Potilasmäärä jäi pieneksi, eikä tilastollisesti merkitseviä tuloksia syntynyt.

Analyysissa saaduista lukemista ei voi arvioida populaatiovaikutuksia, koska yksilöiden erot voivat sisältyä satunnaiseen vaihteluun. Tähän analyysiin valikoitui vain miespotilaita, joten naispotilaiden selviytymisestä ei voi tämän pohjalta arvioida. Sydänsairauksiin liittyvät kognitiivisen toiminnan heikkenemät ovat naisilla merkittävämmät, joten on mielenkiintoista odottaa varsinaisen tutkimuksen tuloksia. (34,64)

Executive-RT –testin on havaittu mittaavan hyvin erityisesti lieviä otsalohkojen vaurioita (5). Nämä ovat häiriöitä joita ei perinteisin menetelmin välttämättä luotettavasti havaita. Tavallisissa neuropsykologisissa testeissä tutkija hoitaa potilaan puolesta toiminnanohjauksen, ohjeistaa mitä testejä tehdään milloinkin, ja millä tavalla. Tässä tutkimuksessa BRIEF-a, subjektiivinen oirekysely, on yhdistetty objektiiviseen tietokoneella tehtävään, monipuolisesti otsalohkojen toimintaa mittaavaan testiin. Koska testi mittaa hyvin lieviä toiminnanohjauksen häiriöitä, on odotettavissa että tutkimuksessa havaitaan herkemmin leikkauksessa syntyviä aivovaurioita. Neuropsykologisten testien heikkoudet toiminnanohjaustoimintojen havaitsemisessa aiheuttavat tarpeen kyseisen reaktioaikatestin kaltaisille lieviä toiminnanhäiriöitä osoittaville testeille. (1,5)

POCD:n määritelmästä ei ole konsensusta, joten eri tutkimusten välillä on vaihtelua siinä, mikä POCD:ksi määritellään. Osa tutkimuksista on myös lukenut postoperatiivisen deliriumin samaan luokkaan POCD:n kanssa, mikä muuttaa ilmaantuvuuksia. Käyttöön ei ole vakiintunut tiettyjä neuropsykologisia testejä, joilla neurokognitiivisia toimintaa arvioitaisiin. Käytetyt testivalikoimat vaihtelevat eri tutkimusten välillä. Tästä ei ole suurta haittaa, mikäli testatut toiminnot vastaavat toisiaan; tällöin tehtävänä on lähinnä sovittaa samaa osa-aluetta mittaavat testit toisiinsa.

Vaikeampaa on, jos mitatut toiminnot eivät vastaa toisiaan. Useimmiten tämä aiheutuu siitä, että on käytetty kapeaa valikoimaa testeistä. Esimerkiksi joissain tutkimuksissa on POCD:n arvioimiseksi käytetty vain muistitestejä, mikä jättää suuren osan kognitiivista toimintaa arvioimatta.

Toiminnanohjaustoiminnot heikkenevät otsalohkojen vaurioitessa, mikä on sydänleikkauksessa yleistä, ja aiheuttaa merkittävästi POCD:tä. Tiffany ym (2010) katsausartikkelin käsittelemässä

sydänleikkaustutkimuksissa käytettiin 97%:ssa muistia- ja oppimista, 94%:ssa keskittymiskykyä, kolmasosassa kieltä ja visuospatiaalista toimintaa, 6%:ssa numeerista päättelyä ja 14%:ssa toiminnanohjausta. (35) POCD-tutkimuksissa on toiminnanohjaustoimintojen heikkenemisen keskeisyydestä johtuen käytettävä testejä jotka voivat mitata niitä tehokkaasti. (2,35)

Tutkimuksissa on eroja siinä milloin neuropsykologiset arviot on leikkauksen jälkeen tehty. Todennäköisesti sitä suurempia insidenssejä saadaan, mitä nopeammin leikkauksen jälkeen tutkimukset tehdään. Joissain tutkimuksissa, jotka ovat mitanneet pitkäaikaista toipumista leikkauksista, heti leikkauksen jälkeen ei ole tehty lainkaan tutkimuksia, vaan ensimmäiset testit on saatettu tehdä vasta viikkojen päästä (7). Tämä vaikeuttaa tutkimusten vertailua, koska riippuen siitä onko POCD:sta toipuminen lineaarista vai eksponentiaalista, ajankohdalla voi olla suuri merkitys saatuihin prevalenssilukuihin.

Takeuchin (2013) tutkimuksessa huomattiin, että laboratoriossa havaittu moitteeton toiminnanohjaus ei tarkoita, että arkielämässä toiminnanohjaus toimisi, mikä saattaa liittyä kuumen ja kylmän toiminnanohjauksen eroihin. Kuumat arkielämässä tulevat toiminnanohjauksen ongelmat eivät välttämättä ilmene laboratoriotilanteissa, ja siitä syystä pitäisi käyttää testejä, jotka mittaavat tehokkaasti myös tunteiden vaikutusta toiminnanohjaukseen. Tässä tutkimuksessa käytetyn Executive-RT-testin tulokseen vaikuttaa myös tunteiden vaikutus toiminnanohjaustoimintoihin, mikä tekee siitä hyvän ja monipuolisen testin toiminnanohjaustoimintojen mittaamiseen. (1,18)

Tulevaisuudennäkymät

Käynnissäoleva tutkimus valmistuessaan antaa tietoa dosentti Hartikaisen Executive-RT-reaktioaikatestin soveltuvuudesta POCD:n tutkimuksessa. Lisäksi tutkimuksesta saadaan lisää tietoa aorttaläppäleikkausten vaikutuksista kognitiiviseen toimintaan.

t-Test: Paired Two Sample for Means, tulokset

SELF PRE-OP VS POST-OP		
t-Test: Paired Two Sample for Means		
	<i>Inhibit</i>	<i>Inhibit</i>
Mean	10	10,71429
Variance	2	5,571429
P(T<=t) two-tail	0,5265	
	<i>Shift</i>	<i>Shift</i>
Mean	7,571429	9,142857
Variance	1,285714	4,47619
P(T<=t) two-tail	0,139247	
	<i>Emotional control</i>	<i>Emotional control</i>
Mean	13,42857	14,57143
Variance	5,285714	7,619048
P(T<=t) two-tail	0,230809	
	<i>Self-Monitor</i>	<i>Self-Monitor</i>
Mean	9,285714	10,57143
Variance	3,904762	1,952381
t Critical one-tail	1,94318	
P(T<=t) two-tail	0,271818	
	<i>Initiate</i>	<i>Initiate</i>
Mean	11,42857	11,57143
Variance	6,285714	4,285714
P(T<=t) two-tail	0,82908	
	<i>Working Memory</i>	<i>Working Memory</i>
Mean	11,57143	12
Variance	4,619048	6,666667
P(T<=t) two-tail	0,639403	
	<i>Plan/Organize</i>	<i>Plan/Organize</i>
Mean	12,14286	13,57143
Variance	3,142857	5,952381
P(T<=t) two-tail	0,182392	
	<i>Task Monitor</i>	<i>Task Monitor</i>
Mean	8,857143	9,428571

Variance	2,47619	2,952381
P(T<=t) two-tail	0,355918	
	<i>Organization of Materials</i>	<i>Organization of Materials</i>
Mean	11,14286	11,85714
Variance	9,47619	8,47619
P(T<=t) two-tail	0,219944	
	<i>BRI</i>	<i>BRI</i>
Mean	40,28571	45
Variance	23,57143	33,66667
P(T<=t) two-tail	0,102299	
	<i>MI</i>	<i>MI</i>
Mean	55,14286	58,42857
Variance	78,47619	93,28571
P(T<=t) two-tail	0,261656	
	<i>GEC</i>	<i>GEC</i>
Mean	95,42857	103,4286
Variance	133,9524	190,9524
P(T<=t) two-tail	0,157339	

INFORMANT PRE-OP
VS POST-OP

t-Test: Paired Two
Sample for Means

	<i>Inhibit</i>	<i>Inhibit</i>
Mean	10	10,28571429
Variance	3,333333	5,571428571
P(T<=t) two-tail	0,522236	
	<i>Shift</i>	<i>Shift</i>
Mean	9,571429	9,857142857
Variance	8,952381	10,47619048
P(T<=t) two-tail	0,752409	
	<i>Emotional control</i>	<i>Emotional control</i>
Mean	15,42857	14,71428571
Variance	17,95238	11,57142857
P(T<=t) two-tail	0,355918	
	<i>Self-Monitor</i>	<i>Self-Monitor</i>
Mean	8,428571	9
Variance	3,619048	4,333333333
P(T<=t) two-tail	0,103046	

	<i>Initiate</i>	<i>Initiate</i>
Mean	12,42857	11,85714286
Variance	19,28571	10,80952381
P(T<=t) two-tail	0,436189	
	<i>Working Memory</i>	<i>Working Memory</i>
Mean	11,42857	10,85714286
Variance	4,619048	3,476190476
P(T<=t) two-tail	0,386255	
	<i>Plan/Organize</i>	<i>Plan/Organize</i>
Mean	14,28571	14,57142857
Variance	18,57143	18,95238095
P(T<=t) two-tail	0,759633	
	<i>Task Monitor</i>	<i>Task Monitor</i>
Mean	9	8,857142857
Variance	5,666667	3,476190476
P(T<=t) two-tail	0,846053	
	<i>Organization of Materials</i>	<i>Organization of Materials</i>
Mean	12	11,42857143
Variance	7,666667	7,952380952
P(T<=t) two-tail	0,436189	
	<i>BRI</i>	<i>BRI</i>
Mean	43,42857	43,85714286
Variance	84,61905	93,80952381
P(T<=t) two-tail	0,797957	
	<i>MI</i>	<i>MI</i>
Mean	59,14286	59,14285714
Variance	188,8095	144,4761905
P(T<=t) two-tail	1	
	<i>GEC</i>	<i>GEC</i>
Mean	102,5714	103
Variance	492,9524	444,3333333
P(T<=t) two-tail	0,907363	

SELF PRE-OP VS INFORMANT PRE-OP		
t-Test: Paired Two Sample for Means		
Mean	10	10
Variance	2	3,333333
P(T<=t) two-tail	1	
	<i>Shift</i>	<i>Shift</i>
Mean	7,571429	9,571429
P(T<=t) two-tail	0,167053	
	<i>Emotional control</i>	<i>Emotional control</i>
Mean	13,42857	15,42857
Variance	5,285714	17,95238
P(T<=t) two-tail	0,312149	
	<i>Self-Monitor</i>	<i>Self-Monitor</i>
Mean	9,285714	8,428571
Variance	3,904762	3,619048
P(T<=t) two-tail	0,307836	
	<i>Initiate</i>	<i>Initiate</i>
Mean	11,42857	12,42857
Variance	6,285714	19,28571
P(T<=t) two-tail	0,626715	
t Critical two-tail	2,446912	
	<i>Working Memory</i>	<i>Working Memory</i>
Mean	11,57143	11,42857
Variance	4,619048	4,619048
P(T<=t) two-tail	0,894579	
	<i>Plan/Organize</i>	<i>Plan/Organize</i>

Mean	12,14286	14,28571
Variance	3,142857	18,57143
P(T<=t) two-tail	0,203792	
<i>Task Monitor</i> <i>Task Monitor</i>		
Mean	8,857143	9
Variance	2,47619	5,666667
P(T<=t) two-tail	0,87699	
<i>Organization of Materials</i> <i>Organization of Materials</i>		
Mean	11,14286	12
Variance	9,47619	7,666667
t Critical one-tail	1,94318	
P(T<=t) two-tail	0,481618	
<i>BRI</i> <i>BRI</i>		
Mean	40,28571	43,42857
Variance	23,57143	84,61905
P(T<=t) two-tail	0,439263	
<i>MI</i> <i>MI</i>		
Mean	55,14286	59,14286
Variance	78,47619	188,8095
P(T<=t) two-tail	0,476511	
<i>GEC</i> <i>GEC</i>		
Mean	95,42857	102,5714
Variance	133,9524	492,9524
P(T<=t) two-tail	0,456925	

SELF POST-OP VS
INFORMANT
POST-OP

t-Test: Paired Two
Sample for Means

	Inhibit	Inhibit
Mean	10,71429	10,28571
Variance	5,571429	5,571429
P(T<=t) two-tail	0,658492	

	<i>Shift</i>	<i>Shift</i>
Mean	9,142857	9,857143
Variance	4,47619	10,47619
P(T<=t) two-tail	0,576327	
	<i>Emotional control</i>	<i>Emotional control</i>
Mean	14,57143	14,71429
Variance	7,619048	11,57143
P(T<=t) two-tail	0,892166	
	<i>Self-Monitor</i>	<i>Self-Monitor</i>
Mean	10,57143	9
Variance	1,952381	4,333333
P(T<=t) two-tail	0,139247	
	<i>Initiate</i>	<i>Initiate</i>
Mean	11,57143	11,85714
Variance	4,285714	10,80952
P(T<=t) two-tail	0,82908	
	<i>Working Memory</i>	<i>Working Memory</i>
Mean	12	10,85714
Variance	6,666667	3,47619
P(T<=t) two-tail	0,18794	
	<i>Plan/Organize</i>	<i>Plan/Organize</i>
Mean	13,57143	14,57143
Variance	5,952381	18,95238
P(T<=t) two-tail	0,5847	
	<i>Task Monitor</i>	<i>Task Monitor</i>
Mean	9,428571	8,857143
Variance	2,952381	3,47619
P(T<=t) two-tail	0,522236	
	<i>Organization of Materials</i>	<i>Organization of Materials</i>
Mean	11,85714	11,42857
Variance	8,47619	7,952381
P(T<=t) two-tail	0,707259	
	<i>BRI</i>	<i>BRI</i>
Mean	45	43,85714
Variance	33,66667	93,80952

P(T<=t) two-tail	0,70855	
	<i>MI</i>	<i>MI</i>
Mean	58,42857	59,14286
Variance	93,28571	144,4762
P(T<=t) two-tail	0,893633	
	<i>GEC</i>	<i>GEC</i>
Mean	103,4286	103
Variance	190,9524	444,3333
P(T<=t) two-tail	0,957771	

Lähteet

1. Hartikainen K, Liimatainen J. Research Plan: Executive reaction time test in assessment of cognitive dysfunction after cardiac surgery 2014.
2. Browndyke JN, Mathew JP, MHSc. Neurological Injury After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Are the Trees Falling Silently or Is Our Hearing Impaired?. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2013;6:599-601.
3. Ahonen J, Roine R, Rämö J, et al. Aikuisten sydänkirurgian aivokomplikaatiot. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2002;118:1957-65.
4. Marty A. John Gibbon and His Heart-Lung Machine. *JAMA* 1993;269(6):803-4.
5. Hartikainen KM, Waljas M, Isoviita T, et al. Persistent symptoms in mild to moderate traumatic brain injury associated with executive dysfunction. *J Clin Exp Neuropsychol*, published in www.elsevier.com/locate/jcexpneu Aug.
6. Zhang Z, Ma P, Xu Y, et al. Preventive effect of gastrodin on cognitive decline after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a double-blind, randomized controlled study. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2011;31:120-7.
7. Zimpfer D, Czerny M, Schuch P, et al. Long-Term Neurocognitive Function After Mechanical Aortic Valve Replacement. *Annals of Thoracic Surgery*, The 2006;81:29-33.
8. Cicekcioglu FMD, Ozen AMD, Tuluce H, et al. Neurocognitive Functions after Beating Heart Mitral Valve Replacement without Cross-Clamping the Aorta. *J Card Surg* 2008;23:114-9.
9. Ghanem, Alexander Kocurek, Justine Sinning, Jan-Malte Wagner, Michael Becker, Benjamin V., Vogel, Marieke Schroder, Thomas Wolfgruber, Steffen Vasa-Nicotera, Mariuca Hammerstingl, Christoph Schwab, Jorg O., Thomas, Daniel Werner, Nikos Grube, Eberhard Nickenig, Georg Muller, Andreas. Cognitive Trajectory After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2013;6:615-24.
10. Knipp SC, Kahlert P, Jokisch D, et al. Cognitive function after transapical aortic valve implantation: a single-centre study with 3-month follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, published in www.elsevier.com/locate/ics Feb.
11. Matlin M. *Cognition*: John Wiley & Sons, Inc. 2012.
12. Elliott R. Executive functions and their disorders. *British Medical Bulletin*. Imaging neuroscience: Clinical frontiers for diagnosis and management 2003;65:49-59.
13. Weisberg R, Reeves L. *Cognition: From Memory to Creativity* : John Wiley & Sons, Inc 2013.
14. Roth R, Isquith P, Gioia G. Behavior Rating Inventory of Executive Function®-Adult Version (BRIEF®-A): PAR.
15. Hannula DE, Ranganath C. Medial temporal lobe activity predicts successful relational memory binding. *J Neurosci*, published in www.jneurosci.org Jan 2.
16. Lezak M. *Neuropsychological Assessment*: Oxford University Press 2004.
17. Hiltunen S. Baddeley'n työmuistimalli - yhä ajankohtainen? Työmuistin varastomallin arvointia uusimman muistintutkimuksen valossa. http://www.muistikusti.net/tutkimus/Baddeley_arvointia.pdf 2007.
18. Takeuchi H, Taki Y, Sassa Y, et al. Brain structures associated with executive functions during everyday events in a non-clinical sample. *Brain Struct Funct*, published in www.springer.com Jul.
19. . Building the Brain's "Air Traffic Control" System: How Early Experiences Shape the Development of Executive Function. Center on the Developing Child at Harvard University, Working Papers 2011;11.
20. Cooper-Kahn J, Dietzel L. *Late, Lost, and Unprepared*: Woodbine/Bethesda 2008.
21. Monsell S. Task Switching. *Trends in Cognitive Sciences* 2003;7,3:134-40.
22. Anderson VA, Anderson P, Northam E, et al. Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. *Dev Neuropsychol* 2001;20:385-406.
23. Purves D. *Neuroscience*: Sinauer Associates Inc 2012.

24. Alvarez JA, Emory E. Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychol Rev* 2006;16:17-42.
25. Patel RLFRCS, Turtle MRBS, Chambers DJa, et al. ALPHA-STAT ACID-BASE REGULATION DURING CARDIOPULMONARY BYPASS IMPROVES NEUROPSYCHOLOGIC OUTCOME IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 1996;111:1267-79.
26. Barbey AK, Koenigs M, Grafman J. Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex*, published in www May.
27. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000;4:215-22.
28. Luu P, Posner MI. Anterior cingulate cortex regulation of sympathetic activity. *Brain* 2003;126:2119-20.
29. Eggermont LHP, de Boer K, Muller M, et al. Cardiac disease and cognitive impairment: a systematic review. *Heart* 2012;98:1334-40.
30. de la Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*.
31. Dardiotis E, Giamouzis G, Mastrogiannis D, et al. Cognitive impairment in heart failure. *Cardiol Res Pract*.
32. Carnevale D, Mascio G, D'Andrea I, et al. Hypertension induces brain beta-amyloid accumulation, cognitive impairment, and memory deterioration through activation of receptor for advanced glycation end products in brain vasculature. *Hypertension* 2012;60:188-97.
33. Ford AH, Garrido GJ, Beer C, et al. Homocysteine, grey matter and cognitive function in adults with cardiovascular disease. *PLoS ONE*.
34. Wang P, Acker MA, Bilello M, et al. Sex, Aging, and Preexisting Cerebral Ischemic Disease in Patients With Aortic Stenosis. *Annals of Thoracic Surgery*, The 2010;90:1230-5.
35. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction. *Adv Anesth* 2010;28:269-84.
36. Grichnik KP, Ijsselmuiden AJ, D'Amico TA, et al. Cognitive decline after major noncardiac operations: a preliminary prospective study. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1786-91.
37. Uekermann J, Suchan B, Daum I, et al. Neuropsychological deficits after mechanical aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 2005;14:338-43.
38. Knipp SC, Matatko N, Schlamann M, et al. Small ischemic brain lesions after cardiac valve replacement detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: relation to neurocognitive function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:88-96.
39. Browndyke JN, Moser DJ, Cohen RA, et al. Acute neuropsychological functioning following cardiosurgical interventions associated with the production of intraoperative cerebral microemboli. *Clin Neuropsychol* 2002;16:463-71.
40. Ille R, Lahousen T, Schweiger S, et al. Influence of patient-related and surgery-related risk factors on cognitive performance, emotional state, and convalescence after cardiac surgery. *Cardiovasc Revasc Med* 2007;8:166-9.
41. Zongo D, RibereauGayon R,h, Masson F,h, et al. S100-B Protein as a Screening Tool for the Early Assessment of Minor Head Injury. *Ann Emerg Med* 2012;59:209-18.
42. Bruce KMBS, Yelland GWb, Almeida AABS, F.R.A.C.S., et al. Effects on Cognition of Conventional and Robotically Assisted Cardiac Valve Operation. *Annals of Thoracic Surgery*, The 2014;97:48-55.
43. Knipp SC, Matatko N, Schlamann M, et al. Small ischemic brain lesions after cardiac valve replacement detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: relation to neurocognitive function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:88-96.
44. Kervan U, Cicekcioglu F, Tulu H, et al. Comparison of neurocognitive functions after beating-heart mitral valve replacement without aorta cross-clamping and after standard mitral valve replacement with cardioplegic arrest. *Heart Surg Forum*, published in www Dec.
45. Taylor KMA. Brain Damage During Cardiopulmonary Bypass. *Annals of Thoracic Surgery*, The 1998;65:S20-6.
46. Braekken SK, Reinvang I, Russell D, et al. Association between intraoperative cerebral microembolic signals and postoperative neuropsychological deficit: comparison between patients with cardiac valve replacement and patients with coronary artery bypass grafting. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1998;65:573-6.
47. Emmrich P, Hahn J, Ogunlade V, et al. [Neuropathological findings after cardiac surgery-retrospective study over 6 years]. *Z Kardiol* 2003;92:925-37.

48. Fanning JP, Wesley AJ, Platts DG, et al. The silent and apparent neurological injury in transcatheter aortic valve implantation study (SANITY): concept, design and rationale. *BMC Cardiovasc Disord*.
- bmeta-regression of 13,524 patients from randomized trials *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2012;27(4):631-41.
50. Astrup JMD, Symon LFRCS, Branston N, et al. Cortical Evoked Potential and Extracellular K⁺ and H⁺ at Critical Levels of Brain Ischemia. *Stroke* 1977;8:51-7.
51. Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA, et al. Predictors of cognitive decline after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1326-30.
52. Jefferson AL, Poppas A, Paul RH, et al. Systemic hypoperfusion is associated with executive dysfunction in geriatric cardiac patients. *Neurobiol Aging*, published in [www Mar](http://www.Mar).
53. Holinski S, Staebe P, Geyer T, et al. Transfemoral versus conventional aortic valve implantation--early postoperative cognitive outcome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*.
54. Mathew JP, Podgoreanu MV, Grocott HP, et al. Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*, published in www May 15.
55. Vestweber D, Blanks JE. Mechanisms that regulate the function of the selectins and their ligands. *Physiol Rev* 1999;79:181-213.
56. Makkar RRMD, Fontana GPMD, Jilaihawi HMD, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2012;366:1696-704.
57. Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ, et al. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:832,843.e13.
58. Iskesen I, Yilmaz H, Yildirim F, et al. Opening the cardiac chambers does not make any difference in p300 measurement. *Heart Surg Forum*.
59. Floyd TFa, Giovannetti T. Neurocognitive outcomes in older adults after transcatheter aortic valve replacement. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2012;144:1539.
60. Kety SS, Schmidt CF. THE EFFECTS OF ACTIVE AND PASSIVE HYPERVENTILATION ON CEREBRAL BLOOD FLOW, CEREBRAL OXYGEN CONSUMPTION, CARDIAC OUTPUT, AND BLOOD PRESSURE OF NORMAL YOUNG MEN. *J Clin Invest* 1946;25:107-19.
61. Murkin JMFRCPC. Attenuation of neurologic injury during cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery*,The 2001;72:S1838-44.
62. Raja PV, Blumenthal JA, Doraiswamy PM. Cognitive deficits following coronary artery bypass grafting: prevalence, prognosis, and therapeutic strategies. *CNS Spectr* 2004;9:763-72.
63. Rabin LA, Roth RM, Isquith PK, et al. Self- and informant reports of executive function on the BRIEF-A in MCI and older adults with cognitive complaints. *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21:721-32.
64. Bryan J, Luszcz MA. Measurement of executive function: considerations for detecting adult age differences. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22:40-55.
65. Definition of Drug-Induced Cognitive Impairment in the Elderly. *Medscape*. Jun 14, 2000.